MEDICAL LIBRARY

AUG 23 1948

BULLETIN

DE L'ASSOCIATION FRANÇAISE POUR L'ÉTUDE

DU CANCER

Publié sous la Direction

de

CH. OBERLING
Secrétaire général

SIMONE LABORDE
Secrétaire

39e Année — Tome 35

No 2 - 1948

MASSON ET Cie, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN — PARIS-VIe

Publication trimestrielle

ASSOCIATION FRANÇAISE POUR L'ÉTUDE DU CANCER

CONDITIONS DE PUBLICATION

Prix de l'abonnement pour 1948 :

FRANCE ET UNION FRANÇAISE : **600 fr.**

(Règlements par chèques postaux (Compte Paris 599) *ou chèques bancaires)*

ETRANGER : **650 fr.**

(Règlement par Banque Nationale)

Prix du changement d'adresse : **10 fr.**

Adresser toutes communications concernant la *rédaction du Bulletin* à Mme le Dr SIMONE LABORDE, 15, rue de Bourgogne, Paris (7e).

et tout ce qui concerne l'*administration* à la Librairie Masson et Cie, 120, boulevard Saint-Germain, Paris (6e). Tél. Danton, 56.11 et Odéon 70-81.

Tirages à part. — Les auteurs peuvent obtenir, à leurs frais, des tirés à part (80 maximum) en indiquant le chiffre d'une façon très apparente sur leurs manuscrits.

DOLOSAL

TABLEAU B

ANALGÉSIQUE *et* SPASMOLYTIQUE *de* SYNTHÈSE

dont l'action se rapproche de celle de la morphine

SOCIÉTÉ PARISIENNE D'EXPANSION CHIMIQUE "SPECIA" RHÔNE-POULENC · 21, RUE JEAN GOUJON · PARIS 8e

ASSOCIATION FRANÇAISE

POUR

L'ÉTUDE DU CANCER

N° 2. — 1948

SOMMAIRE

ANGHELESCO (V.). — Observations relative à l'armature chromasomique des cellules néoplasiques chez l'homme 217

BACLESSE (F.) et NICOLAU (Y.). — Etude des causes d'échecs dans le traitement des épithéliomas du col utérin au stade I 130

BAUD (J.). — A propos de la cause des échecs dans le traitement de l'épithélioma du col de l'utérus au stade I. 171

DUCUING (J.), NÈGRE (P.), GUILHEM (P.) et MARQUES (P.). — Les échecs de la thérapeutique par le radium et les rayons X des cancers du col au stade I. . 161

DUX (C.). — Recherches microscopiques sur les adénomes hypophysaires du rat. 200

GIBERT (P.). — Echecs du traitement curiethérapique dans les cancers du col de l'utérus au stade I 179

GRICOUROFF (G.). — Sur les causes d'échecs dans le traitement du cancer du col utérin au stade I0. 177

GROS (C.-M.). — Les causes d'échecs dans le traitement des épithéliomas du col utérin et « traitement de consolidation ». 191

IMBERT (R.). — Cancer du col utérin et « traitement de consolidation » 166

LABORDE (S.). — Les causes d'échecs de la radiothérapie des cancers du col au stade I 149

MOULONGUET (P.). — Les pièges de la classification des cancers du col au stade I 182

MOULONGUET (P.), MALLET (L.) et GASNE (L.). — Des causes d'échecs dans le traitement des cancers du col n° 1 158

REBOUL (J.), REBOUL (G.) et DARGENT (M.). — Etude polarographique des sérums néoplasiques 193

TAILHEFER (A.). — Contribution à l'étude des causes d'échecs de la curiethérapie pour les cancers du col utérin au stade I 173

WALLON (E.). — Sur le traitement des cancers du col au stade I 186

Publication Trimestrielle

Études des causes d'échecs dans le traitement des épithéliomas du col utérin au stade I [1]

PAR

F. BACLESSE et J. NICOLAU

L'étude des statistiques de tous les Instituts anticancéreux montre que, parmi les cancers cervico-utérins au stade I, un certain nombre échappe à la guérison. C'est ainsi qu'en éliminant les malades des toutes premières années (1919 à 1921), traitées par une technique par trop incompète, et en ne retenant que 285 malades traitées de 1922 à 1940, à la Fondation Curie, on constate que ce taux d'échecs pour les cancers au stade I s'élève à une moyenne de 33 p. 100 au cours de cette période qui embrasse presque vingt ans. Il y a de bonnes et de mauvaises années ; en 1926, par exemple, le taux d'échecs de ces cas au stade I tombe à 0, pour remonter, les années suivantes, et atteindre même, de 1938 à 1940, un niveau supérieur aux années 1922-1923 (voir tableau I).

Ces fluctuations apparentes tiennent à deux raisons :

D'une part, au nombre variable de malades traitées, le taux des échecs augmentant avec le nombre des cas irradiés.

D'autre part, à une mauvaise classification des cas au stade I, qui échappent au contrôle clinique.

En effet, parmi les « stades I », classés comme tels, il se glisse de faux stades I, pour lesquels, les envahissements histologiques à distance, notamment au niveau des ganglions, existaient déjà au moment du traitement radiumthérapique. Ces envahissements échappent nécessairement à l'appréciation clinique.

En somme, dès les premières années, à partir de la mise au point d'une technique correcte, les résultats n'ont guère changé. Lacassagne (1939), S. Laborde (1942), Cantril et Busckhe (1945) ont étudié ces récidives.

Parmi 285 épithéliomas au stade I, traités à la Fondation Curie (de 1922 à 1940), figurent 33 p. 100 d'échecs totaux (y compris les malades perdues de vue, ou décédées d'une maladie intercurrente,

(1) Article remanié d'après un travail du Dr J. Nicolau, présenté à la Faculté de Médecine de Paris en vue de l'obtention du Diplôme de Radiologie.
Réunion des Chefs des Centres anticancéreux, le 20 janvier 1948.

avant cinq ans, ou peut-être mortes de cancer), et parmi ces 33 p. 100, nous relevons 20 p. 100 d'échecs reconnus cliniquement et suivis jusqu'à la mort.

Ce sont ces 56 cas (20 p. 100 d'échecs certains), qui sont analysés de façon plus détaillée dans ce travail.

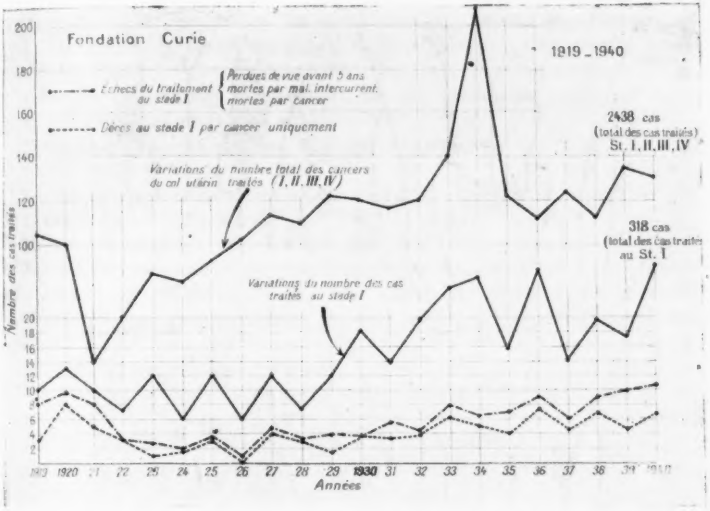


TABLEAU I. — Montrant les graphiques du total des épithéliomas du col utérin, traités (stade I à IV), le total des cas au stade I, et enfin les échecs (en pointillé). Le trait en pointillé supérieur comprend les échecs totaux (y compris les malades perdues de vue, mortes de maladies intercurrentes) ; le trait en pointillé inférieur indique seulement les malades décédées d'une récidive vérifiée cliniquement et suivies jusqu'à la mort. Les variations sont dues surtout aux différents nombres des cas traités.

L'exposé comprend trois parties :

I. La classification anatomo-clinique des récidives ;

II. L'étude des causes d'échec, surtout par rapport à la dose administrée.

III. La discussion des moyens chirurgicaux et radiothérapiques, capables d'améliorer ces échecs.

I. — CLASSIFICATION ANATOMO-CLINIQUE DES RÉCIDIVES

On peut classer ces récidives en quatre variétés anatomo-cliniques (fig. 1).

A. *Les récidives locales.* — Le cancer reprend son activité au niveau du col, parfois après cicatrisation apparente. Cette récurrence se produit en général dans le courant de l'année, rarement au bout de plusieurs années. Nous n'en avons pas constaté après cinq ans. Parmi ces 56 échecs, figurent 12 de ces récidives locales.

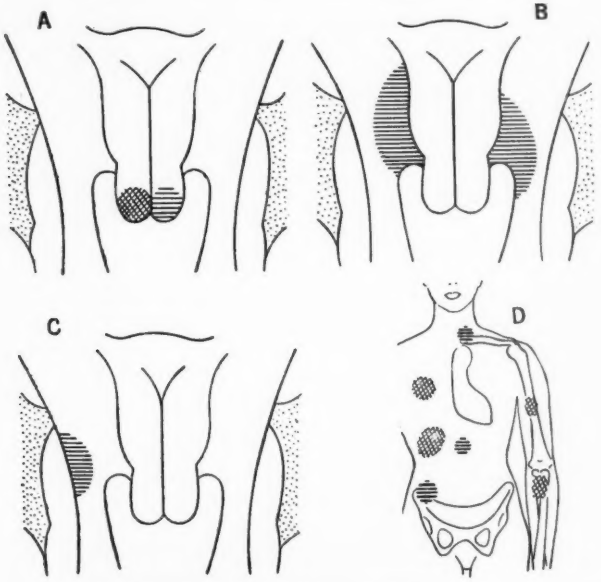


FIG. 1. — Montrant les quatre variétés anatomo-cliniques des 56 récidives cervico-utérines étudiées ici.
A. Récidives locales (12 cas).
B. Récidives contiguës ou paramètrales internes (14 cas).
C. Récidives paramétrales externes (10 cas).
D. Métastases à distance (environ 20 cas).

B. *Les récidives contiguës ou paramétrales internes.* — La lésion du col reste cicatrisée, mais le cancer se développe dans une région voisine de la partie interne des paramètres, parfois vers les ligaments utéro-sacrés. D'abord fermées, ces récidives peuvent s'ulcérer. Elles sont plus tardives que les premières ; elles furent constatées, dans nos cas, au plus tard trois ans et demi après le traitement. Sur les 56 échecs, figurent 14 de ces récidives.

C. *Les récidives paramétrales externes.* — Elles se développent dans les ganglions de la paroi du bassin, la lésion du col restant guérie.

Elles sont plus tardives que les deux premières variétés de récurrence. Parmi les 56 échecs, nous avons relevé 10 récidives paramétrales externes.

D. *Les métastases* (à distance). — Elles se produisent loin de la localisation primitive, en dehors du petit bassin, soit par ensemencement lymphatique, soit par voie sanguine. Nous comptons environ 20 récidives à distance.

Voici les principales localisations de ces métastases par voie sanguine rencontrées chez nos malades :

Métastases osseuses : 6 cas, 2 p. 100 comprenant :

1 cas aux vertèbres cervicales.

3 cas aux vertèbres lombaires.

1 cas à la tête humérale.

1 cas à l'épyphyse supérieure du tibia.

A côté de ces métastases osseuses proprement dites, il a été observé un cas unique de lésion osseuse par contiguité, c'est à-dire produite par une masse ganglionnaire externe érodant secondairement l'os iliaque.

Métastases pulmonaires : 1 cas.

Métastases cérébrales : environ 6 cas d'après les constatations cliniques (crises d'épilepsie Bravay-Jacksonnienne, etc...). Enfin, plusieurs *métastases hépatiques*, diagnostiquées cliniquement.

Dans l'ensemble, environ 20 récidives à distance, par voie lymphatique et par voie sanguine, sur 56 échecs.

Il est permis de penser que la fréquence ce ces métastases augmenterait dans la mesure où les malades seraient suivies jusqu'à la fin, et surtout si l'autopsie était pratiquée d'une façon systématique.

Cette classification est critiquable à trois points de vue.

a) Elle est purement clinique, et par conséquent approximative et incomplète ; seule, l'étude basée sur l'autopsie garantirait une plus grande précision.

b) Les nombres ici rapportés sont certainement au-dessous de la vérité, car les malades retenues ne sont que celles pour lesquelles la récidive a été diagnostiquée avec certitude. Il est plus probable, que, parmi les malades décédées avant cinq ans (nombre des échecs totaux) et classées comme perdues de vue, figurent des cas de récidives profondes méconnues.

c) Enfin, l'interprétation même de ces récidives prête à discussion : deux façons de voir peuvent être invoquées pour expliquer ces récidives paramétrales externes et à distance.

Le cancer du col utérin traité reste guéri. Le développement d'une adénopathie pariétale, et à plus forte raison d'un foyer métastatique à distance, s'explique par l'existence d'un envahissement précoce qui existait déjà au moment du taitement, mais dont la constatation

échappe à l'examen clinique. C'est la façon d'interpréter que nous adoptons.

Le cancer irradié n'est pas guéri. Il persiste des cellules incontrôlables par l'examen clinique. C'est à partir de ces foyers résiduels que, après un, deux, trois ans, et même d'avantage, se produisent les ensemencements des voies lymphatiques, et des voies sanguines. Il est évident que si cette interprétation était exacte, l'exérèse chirurgicale post-radiumthérapique systématique, en supprimant les foyers résiduels, supprimerait en même temps les possibilités d'ensemencement à distance.

II. — Les causes d'échec

Elles sont multiples, d'ordre général, local et technique.

1° *L'âge.* Il n'intervient guère comme facteur d'échec. Cependant, deux malades âgées de moins de trente ans n'ont pas guéri ; mais après cet âge, il ne semble pas y avoir de possibilité de pronostic.

2° *La grossesse.* Un cancer évoluant en même temps qu'une grossesse, ou immédiatement après celle-ci, est toujours grave. Sur trois malades, il y a eu trois échecs : le premier au bout de neuf mois, le deuxième au bout de dix mois. Le dernier se termina au bout de trois ans par une généralisation ganglionnaire.

3° *L'infection.* Cette cause d'échec est bien connue. Dans trois cas, les phénomènes inflammatoires ont obligé à interrompre le traitement (sous-dosage). Deux cas ont évolué mortellement à la suite d'une péritonite.

4° *L'extension et les caractères anatomo-cliniques.* Il est fort probable que l'extension méconnue du cancer constitue une des principales causes d'échec, ce qui revient à dire que, parmi les cas du stade I apparents, figurent un certain nombre d'erreurs du diagnostic d'extension. Cette cause d'erreurs ressort de l'étude de la classification anatomo-clinique de la figure 1, qui montre que, sur 56 cas, 30 au moins étaient déjà des cas avancés et échappaient pratiquement à la curiethérapie intra-cavitaire (récidives C et D).

Quant aux variétés anatomo-cliniques, il est juste de dire que les cancers creusants et infiltrants ont un pronostic plus sombre que les formes ulcéro-bourgeonnantes et simplement bourgeonnantes. Cette variété clinique a pu être vérifiée dans certains cas individuels de cette statistique, mais il n'a pas été possible de les chiffrer en taux exact.

5° *La coexistence de deux cancers* dont le second peut emporter la malade, alors que le premier reste guéri. En éliminant deux cas d'épithéliomas cutanés, nous avons relevé six cas où se sont développés deux cancers consécutifs :

Trois cancers du sein, une tumeur maligne de la parotide, un cancer

du pylore vérifié opératoirement, un cancer du rectum survenu seize ans après le traitement radiothérapique, associé à une récidive vaginale basse.

6° *L'histologie.* — Il convient d'abord de faire une distinction entre les épithéliomas pavimenteux et les adéno-carcinomes cervico-utérins. Il est classique d'attribuer à ces derniers une radio-résistance plus grande, et par conséquent une radio-curabilité moindre par la radiothérapie.

TABLEAU II

COMPARAISON DES RÉSULTATS OBTENUS DANS LES CANCERS PAVIMENTEUX ET LES ADÉNO-ÉPITHÉLIOMES, PAR LES RADIATIONS ET LA RADIO-CHIRURGIE

	Stade I			Stade II			Stade I, II, III, IV, rec. post-opé.			Stade I, II réunis		
	traités	guéris	%	traités	guéris	%	traités	guéris	%	traités	guéris	%
Cancers pavimenteux 1919-1932 inclus.	156	98	63	480	188	38	1.360	423	31	636	286	50
Adéno-carcinomes 1919-1936 inclus.	11	9		19	11		56	22	39	30	20	66

Or, le tableau 2 donne la comparaison des résultats obtenus dans les cancers pavimenteux et les adéno-épithéliomes à la Fondation Curie, portant sur 1.360 cas d'épithéliomas pavimenteux de toutes variétés, et 56 cas d'adéno-épithéliomes.

Ce tableau montre que, loin de présenter une radio-curabilité moindre par les radiations ou par l'association des radiations et de la chirurgie, le taux de guérison d'adéno-épithéliomes après cinq ans, est supérieur à celui des cancers pavimenteux.

Ce fait avait déjà été signalé par d'autres auteurs français et étrangers (Mme Laborde, Leroux, Millot, Simon, Baclesse et Fernandez Colmeiro, Wintz, Bowing, Fricke, Healy, Nilsson).

Cependant, parmi ces adéno-épithéliomes dont une grande partie est parfaitement curable par les radiations, il existe certaines variétés impossibles à prévoir par l'examen histologique et qui demandent des doses plus élevées. Peut-être l'échec essuyé dans ces dernières variétés, est-il dû simplement à une extension cervico-isthmique plus grande du cancer, et méconnue par l'examen clinique. L'exploration

TABLEAU III

1	2	3		4
Mode de traitement	Variété anatomo-clinique de la récidive	Dose utéro-vaginale		Variétés histologiques
		au-dessus de 50 mcd.	au-dessous de 50 mcd.	
		mcd.	mcd.	
RA local seul 27	A Récidives locales 5	60 60 60 50	44	Epidermoïdes . . . . . 2 Epi. de transition . . . . 2 Epi. non épidermoïde. . . . 1
	B Récidive paramètrales int. . 7	61 60 59 57 56	48 40	Epidermoïdes . . . . . 3 Epith. cutanés. . . . . 1 Epi. de transition . . . . . 2 Epi. non épidermoïde . . . 1
	C Récidives paramétrales ext. 5			
	D Métastases extra-pelviennes . 10 27			
RA local + télécurie thér.	A Récidives locales 4	67 58	34 31	Cancer disséminé . . . . . 1 Epi. non épidermoïde . . . 2 Epith. épidermoïde 1
	B Récidives paramétrales internes 6	64 60 58 57 56	34	Epith. épidermoïdes . . . . 2 Epith. cutanés. . . . . 1 Epi. non épidermoïde . . . 2 Epithélioma spécial 1

20 cas	C Récidives paramétrales ext. 3 D Métastases extra-pelviennes. 7 20			
RA local + R. X. 4 cas	A Récidives locales . . . . . 2 B Récidives paramétrales int. . 1 C Récidives paramétrales ext. . 0 D Métastases extra-pelviennes. 1 4	60	43 29	Epith. épidermoïdes . . . . 1 Epi. non épidermoïde. . . . 1 Epi. non épidermoïdes . . . 1
RA + Chirurgie 3 cas	A Récidives locales. . . . . 0 B Récidives paramétrales int. . 0 C Récidives paramétrales ext. . 1 D Métastases extra-pelviennes . 2 3		26 42 50	Epith. muqueuses . . . . 2 Epi. non épidermoïdes . . . 1
Traitement hétéroclite Téléc. Tc + RA RA + RX + Tc, etc..., 2 cas.	2			Non étudiés

TABLEAU III. — 56 récidives d'épithéliomas du col utérin au stade I, classées d'après 4 variétés anatomo-cliniques (A, B, C, D) et étudiées d'après leur mode de traitement, plus particulièrement par rapport au sous-dosage (1922 à 1940).

systématique par l'hystérographie pourrait peut-être contribuer à clarifier les causes d'échecs de ce genre, dues à une extension plus considérable du cancer (Mme Laborde).

7° *Le sous-dosage.* — La cause d'échec due au sous-dosage éventuel doit être étudiée plus en détail.

Les 56 récidives étudiées sont réparties en quatre groupes, suivant les traitements et les doses reçues, à savoir (tableau 3).

Malades traitées par :

1° La radiumthérapie locale.

2° La radiumthérapie locale associée à la télécuriethérapie.

3° La radiumthérapie locale associée à la rœntgenthérapie transcutanée.

4° La radiumthérapie locale associée à la chirurgie.

Chacun de ces groupes principaux est subdivisé suivant la forme anatomoclinique de la récidive et la dose administrée. La dose utéro-vaginale minima indispensable pour atteindre la stérilisation est évaluée à 50 mcd.

En étudiant les doses administrées dans les récidives locales et dans les récidives paramétrales internes, on est obligé de constater que la seule notion de la dose n'explique pas tous les échecs, puisque ceux-ci se répartissent, pour ces deux localisations en :

8 échecs, pour les doses inférieures à 50 mcd. et

17 échecs pour les doses variant entre 50 et 60 mcd, atteignant même, dans un cas 67 mcd.

Peut-être s'agissait-il, dans ces cas « correctement » traités, de formes plus radiorésistantes qui auraient exigé des doses plus élevées, mais ce n'est là qu'une hypothèse gratuite et qui n'est justifiée en aucune façon.

D'autre part, l'histologie ne permet pas de résoudre la question, car toutes les variétés des épithéliomas pavimenteux y sont représentées (tableau 3, colonne 4).

L'adjonction de la télécuriethérapie ou de la rœngenthérapie n'a pas amélioré ces statistiques de 1922 à 1940. Cette constatation s'explique aisément par des doses en profondeur manifestement insuffisantes, apportées par des irradiations transcutanées.

Cependant, il faut remarquer qu'à partir de 1940, date à laquelle s'arrêtent nos statistiques, sur 13 malades au stade I irradiées de 1941 à 1942 par radium local et télécuriethérapie, toutes sont vivantes après cinq ans. La dose télécuriethérapique a été doublée, et la durée totale du traitement accrue (Dr Reverdy).

Le groupe des malades traitées par le *radium local associé à la chirurgie post-opératoire* mérite une analyse plus détaillée. On y note trois récidives extra-pelviennes (un cas de généralisation ganglionnaire avec adénopathie carotidienne bi-latérale, et un cas de généralisation cancéreuse). Par contre, aucune récidive locale *in situ*

n'est relevée dans ce groupe ; ce fait remarquable en lui-même, qu'il faudrait vérifier sur un nombre plus élevé de malades, doit être précisé par les considérations suivantes (tableau 4) :

TABLEAU IV

Montrant le sort de 27 cancers du col utérin au stade I, traités par l'association systématique de la radiumthérapie locale et de la chirurgie (Fondation Curie, de 1922 à 1940).

NOMBRE DES CAS OPÉRÉS		VIVANTES APRÈS 5 ANS	DÉCÉDÉES DE CANCER	DÉCÉDÉES DE MALAD. INTERCUR.	PERDUES DE VUES
Non stérilisation histologique . .	8	6	1 Cancer généralisé	1	
Disparition macroscopique du cancer sans vérification histologique. .	2	2			
Stérilisation histologique	17	13	2 Récidive vaginale basse, métastases gangl. cerv.	1 Cancer du sein	1
Total . . .	27	21	3	2	1

a) Sur les 27 malades de ce groupe, dix-sept étaient apparemment stérilisées à l'examen histologique de la pièce opératoire ; dans 8 cas, par contre, il persistait des cellules cancéreuses.

b) Sur ces 8 échecs, 6 malades avaient reçu un traitement manifestement insuffisant, la dose utéro-vaginale n'atteignant que 24 à 30 mcd. en tout.

c) Histologiquement, il s'agissait, dans ces 8 échecs, quatre fois d'adéno-carcinomes, dont deux manifestement sous-dosés, qui restent tous guéris après cinq ans.

d) Enfin, le délai opératoire n'est pas sans importance pour l'interprétation de ces non stérilisations. On sait, actuellement, qu'il faut un certain temps pour que la résorption des cellules cancéreuses puisse s'effectuer, et qu'une intervention trop hâtive ne permet pas de se prononcer sur l'efficacité réelle d'un traitement radiothérapique, à

dose suffisante, quand persistent encore des débris de cellules cancéreuses à survie douteuse. Or, sur ces 8 échecs « histologiques », 6 malades furent opérées après un délai variant de cinq jours à quatre semaines seulement.

En somme, le tableau 4 qui montre le sort ultérieur de ces 27 cas radio-chirurgicaux, admet les conclusions suivantes :

— les cas sous-dosés furent sauvés par la chirurgie post-radiumthérapique. Par conséquent, la chirurgie s'impose chaque fois que l'on se trouve en présence d'un sous-dosage évident, et cela en dehors de la variété histologique du cancer ;

— quant aux 17 malades chez lesquelles le cancer avait été apparemment stérilisé, d'après l'examen histologique de la pièce opératoire, 2 sont mortes néanmoins, l'une à la suite d'une récidive vaginale basse qui s'est développée en une récidive vésico-vaginale ; l'autre après des localisations ganglionnaires carotidiennes bilatérales à évolution rapide.

Dans ces 2 cas, l'hystérectomie n'a pu éviter la récidive. Celle-ci ne pouvait avoir son point d'émission dans l'utérus, enlevé par le chirurgien, et trouvé en plus stérilisé histologiquement. Ces récidives s'expliquent simplement, semble-t-il, par un envahissement à distance, existant déjà au moment du traitement. Ces cas appartenaient en réalité, non pas au stade I, mais à des stades beaucoup plus avancés.

III. — Amélioration des résultats

On peut se demander par quels moyens on peut éviter ces récidives ; en se reportant à la classification anatomoclinique de la figure 1, on peut dire ceci :

1° Les récidives locales et paramétrales internes (A et B de la fig. 1), entrent dans le domaine de la réalisation pratique, à l'heure actuelle.

2° Les récidives paramétrales externes ganglionnaires (variété C), appartiennent au domaine de l'étude ; leur traitement s'identifie avec celui des cas du stade III où les paramètres sont réellement envahis.

3° Enfin, les récidives extra-pelviennes à distance (variété D), échappent à tout traitement curatif, ce qui montre en même temps qu'une statistique qui porte sur un nombre suffisamment élevé de malades, doit tenir compte des échecs obligatoires, s'élevant à environ 7 p. 100 (20 sur 56 des récidives) dans notre statistique, et qu'aucune thérapeutique actuelle ne pourra réduire.

4° *Les récidives locales et paramétrales internes* (variétés A et B de la figure 1). Pour en améliorer les résultats, on peut envisager trois moyens :

Les radiations ; la chirurgie ; l'association radio-chirurgicale.

Les radiations

Augmentation de la dose par radiumthérapie locale : pourra-t-on améliorer les résultats en augmentant la dose utéro-vaginale classique de 60 mcd. (en moyenne), dans l'hypothèse qu'un certain nombre de cancers, plus radiorésistants n'ont pas guéri par sous-dosage ?

Cet accroissement de la dose ne sera guère possible qu'en augmentant la durée totale des irradiations dans le but d'éviter les risques de nécrose. Une application plus étalée est défendable biologiquement, puisque l'on sait que les dangers de la « vaccination », du moins sous cette formule absolue, n'existent pas pour une durée de traitement s'étalant sur plusieurs semaines. On imiterait donc, dans une certaine mesure, la technique de la rœntgenthérapie, sans atteindre les durées parfois considérables de celle-ci.

Augmentation de la dose cervicale et para-cervicale par la rœntgenthérapie ou la télécuriethérapie transcutanées. — Théoriquement, et les travaux des auteurs anglais, américains et canadiens le prouvent, l'idéal consiste à évaluer exactement la dose de la radiumthérapie locale, en fonction de la configuration anatomique, puis de compléter le traitement par une irradiation transcutanée paramétrale, en protégeant la région cervico-utérine déjà irradiée par le radium.

Du point de vue purement pratique, nous croyons qu'il est préférable de renoncer à cette protection médiane, pour deux raisons :

d'abord, et malgré les calculs et les schémas les mieux établis, on ne pourra jamais fixer exactement les limites péricervicales du cancer utérin ;

ensuite, vu l'ignorance dans laquelle on se trouve de fixer d'une façon tout à fait exacte la dose cervicale pour tous les cas, en dehors des Instituts très fortement organisés, il paraît prudent de faire bénéficier les régions para-cervicales de l'apport énergétique fourni par les irradiations transcutanées, à condition d'éviter le chevauchement des surfaces cutanées, en protégeant la ligne médiane sur un ou deux centimètres de largeur seulement, pour protéger les premiers centimètres de tissus qu'il est inutile de surcharger (vessie). D'ailleurs, le danger réel de surdosage sera évité, en partie, par l'étalement qui constitue une bonne sauvegarde biologique des tissus. Les risques de complications vésicales et rectales, étant entendu que celles-ci devront toujours rester légères, valent bien, à notre avis, ceux de la non stérilisation par sous-dosage.

L'importance de l'augmentation de la dose semble résulter de certains travaux étrangers. Cantril et Buschke, sur 79 malades appartenant aux stades I et II, traitées de 1935 à 1943, n'ont constaté aucune récidive locale. L'étude de ces cas semble montrer que certaines de leurs malades ont reçu des doses de radium local très élevées

(83, 67 mcd.), doses locales auxquelles s'est ajoutée la dose transmise par la rœntgenthérapie transcutanée administrée sous 800 KV. Il est vrai que, malgré ces doses élevées et les accidents pelviens qu'elles entraînent (« frozen pelvis »), le cancer de certaines malades ne fut pas stérilisé dans la partie externe des paramètres ; mais nous ne discutons, en ce moment, que les récidives locales et paramétrales internes.

Augmentation de la dose par l'irradiation intra-vaginale. — Cette méthode nous paraît des plus intéressantes. Elle fut préconisée en Allemagne vers 1930 (Schaefer et Witte), sous des tensions plus faibles. En Amérique, certains auteurs l'appliquent sous des tensions très élevées (Del Regato, et d'autres). A la Fondation Curie, ces irradiations intra-vaginales sont employées dans un service de rœntgenthérapie depuis 1944-1945, pour certains cas avancés, associés à la rœntgenthérapie transcutanée. Les résultats obtenus nous paraissent très encourageants.

Pourquoi ne ferait-on pas l'essai de cette méthode (qui resterait une thérapie complémentaire) pour les épithéliomas moins évolués ?

En somme, l'augmentation de la dose cervico-utérine et para-cervicale par la radiumthérapie locale, par la rœntgenthérapie ou la télécuriethérapie transcutanées sans protection utérine, enfin, par la rœntgenthérapie intra-vaginale directe, constituent trois façons d'envisager l'étude de cette question pour sortir d'une méthode un peu figée dans sa standardisation. Cette méthode avait donné rapidement dès le début des résultats remarquables, mais qui sont restés stationnaires. D'un point de vue général, et comparée à la rœntgenthérapie, la curiethérapie locale a rapidement atteint le plafond de son « efficacité », alors que la première a évolué beaucoup plus lentement et plus péniblement dans sa technique et ses résultats.

La chirurgie seule

Elle consiste dans une opération de Wertheim élargie, avec curage des ganglions pelviens, opération dont les dangers sont diminués par les progrès techniques réalisés. Cette méthode a l'avantage scientifique incontestable de renseigner exactement sur l'état ganglionnaire.

En nous reportant aux derniers travaux étrangers, on peut constater que cet envahissement est variable suivant les auteurs et le stade du cancer (stades I, II, cas « à la limite de l'opérabilité »). Le pourcentage de l'envahissement ganglionnaire chez les malades opérées varie suivant les auteurs, de 16 p. 100 à 40 p. 100 (voir tableau 5). Il atteint 60 p. 100 chez les malades autopsiées, décédées à des stades plus avancés (Leitch, Schauta).

TABLEAU V

Montrant le taux d'envahissement ganglionnaire rencontré au cours des épithéliomas cervico-utérins du stade I et II, établi par différents auteurs, ainsi que les taux d'envahissement relevé au cours d'autopsies, qui comprenaient, évidemment, des cas plus étendus.

AUTEURS	NOMBRE DE CAS OPÉRÉS	TAUX D'ENVAHISSEMENT GANGLIONNAIRE CONSTATÉ
Bonney (V.)	508 malades opérées	40 %
Taussig (F. J.)	175 malades opérées	26,8 %
Meigs (J. V.)	65 malades opérées	18 %
Kundrat		40 %
Wilmoth	85 malades	16 %
Leitch (A.)	915 (autopsies)	38,36.
Schauta	(autopsie)	60 %

Meigs, sur 65 malades opérées, a trouvé douze fois un envahissement ganglionnaire (18 p. 100) ; sur ces 12 malades, 3 sont mortes de cancer, 9 sont restées vivantes après cinq ans.

Quel est le taux d'envahissement des ganglions pariétaux trouvés par l'opération des cas positifs diagnostiqués cliniquement « stade I », et chez lesquels on est intervenu avec ce faux diagnostic ? Nous n'avons pu le préciser, car les statistiques des auteurs portent toujours sur les constatations faites dans les cas opérables ou à la limite de l'opérabilité (stades I et II).

Chacun sait que « cette limite » dépend beaucoup de l'audace individuelle du chirurgien.

ASSOCIATION DE LA CHIRURGIE ET DES RADIATIONS

Il y a lieu de distinguer entre l'association radio-chirurgicale systématique et l'association radio-chirurgicale occasionnelle.

1° *Association radio-chirurgicale systématique.* — Les défenseurs de cette méthode raisonnent de la façon suivante ; après la radiumthérapie locale, il peut persister des cellules cancéreuses dans le col ou son voisinage immédiat, qui échappent parfaitement à l'examen clinique. C'est de ces foyers résiduels que partent les ensemencements ganglionnaires et métastatiques. Par une hystérectomie totale systématique post-radiumthérapique, on évite, non seulement une récidive locale toujours possible, mais aussi une récidive ganglionnaire métastatique ultérieure. Seuls, pour les cas étudiés ici, l'autopsie ou un examen anatomopathologique aurait pu répondre à cette question, du moins dans une certaine mesure. Ces preuves indispensables man-

quent, puisque nous sommes obligés de nous contenter d'un examen clinique toujours incertain à cet égard.

D'autre part, seul un grand nombre de cas traités ainsi et vérifiés pourra trancher cette discussion. Cependant, personnellement, nous pensons que la majeure partie de nos cas de récidives périphériques ou à distance, étaient des faux cas I, et répondaient, en réalité, à des cas aux stades II, III, et même IV (métastases à distance), fait d'ailleurs reconnu cliniquement, et admis depuis longtemps pour d'autres localisations cancéreuses. Les deux observations suivantes en constituent des exemples démonstratifs.

Le traitement radiumthérapique local et télécuriethérapique à dose très faible n'amène aucun résultat, et la malade meurt de récidive huit ans après l'hystérectomie.

2° *Association radio-chirurgicale occasionnelle.* — Elle est appliquée dans certaines conditions déterminées. Si le traitement radiumthérapique a été incomplet pour une raison quelconque (poussée de température, obstacle mécanique, etc...), dans ces cas, la chirurgie doit suivre obligatoirement la radiumthérapie ; ainsi, huit de nos malades non stérilisées à la suite d'un sous-dosage manifeste, ont pu être sauvées par la chirurgie.

Observation I. — Gré..., 46 ans. Cancer du col utérin au stade I ; épithélioma pavimenteux très infiltrant, non-épidermoïde.

Dose utéro-vaginale : 50 mcd. Hystérectomie cinq mois après. Histologie de la pièce opératoire : pas de cancer. Un an après, violente sciatique, sans signes cliniques ni radiographiques de métastases gangionnaires ou osseuses. Un an et trois mois après le traitemnt, apparition d'un ganglion carotidien gauche, puis symétrique droit. Mort deux ans et deux mois après.

L'examen histologique post-opératoire, chez cette malade, avait montré l'absence de toute cellule cancéreuse. Les métastases apparues par la suite, n'ont donc pu se développer à partir d'un foyer cervical résiduel, puisque l'hystérectomie avait supprimé l'utérus, trouvé en outre stérilisé.

Observation II. — Dec..., 34 ans. Cancer au stade I ; épithélioma pavimenteux, infiltrant, épidermoïde, du type des muqueuses à stratification très incomplète ; cellules spineuses prédominantes.

Dose utéro-vaginale : 26 mcd. Interruption pour température. Irradiations insignifiantes par télécuriethérapie, arrêtée pour poussée inflammatoire. Hystérectomie huit mois après le traitement radiumthérapique ; examen histologique de la pièce opératoire : pas de cancer. Six ans après, récidive vaginale basse, qui prend ultérieurement l'aspect d'une récidive vésico-vaginale ulcérée, et est traitée sans résultat.

Pour les adéno-carcinomes, la question est discutable. S'il est vrai qu'un grand nombre de ceux-ci sont radio-curables, éventuellement par une dose supérieure à celle que réclament les épithéliomas ordinaires, il n'en reste pas moins un certain nombre qui ne guérissent pas par les radiations seules. La question reste donc ouverte.

Les récidives paramétrales externes (variété C de la figure 1). — Cette question soulève le problème de la curabilité des paramètres

envahis, soit par contiguïté, soit par atteinte ganglionnaire pariétale. Beaucoup de chirurgiens nient cette curabilité. Ils invoquent, pour les malades des stades III, portées comme guéries, une erreur de diagnostic clinique, due à la confusion d'une réaction inflammatoire avec une infiltration cancéreuse. Cette erreur est certainement commise. Il existe de faux stades III, classés comme guéris, sans que d'ailleurs on puisse en faire des reproches aux statisticiens.

Cependant, l'amélioration des statistiques des malades du stade III, obtenue par l'association Ra + Rx par rapport aux malades irradiées par radiumthérapie seule (Lacassagne), semble prouver d'une façon indirecte, il est vrai, l'efficacité de l'irradiation transcutanée. Mais il reste un fait discuté et très discutable : le comportement des ganglions pariétaux fixés à la paroi du bassin.

Nous avons rappelé, plus haut les taux d'envahissement ganglionnaire rapportés par les différents chirurgiens. Ce taux varie entre 40 p. 100 et 16 p. 100 pour les cas opérables, ou à la limite de l'opérabilité (stades I et II). Il est intéressant de constater que les récidives paramétrales externes relevées dans les statistiques de la Fondation Curie (figure 1, groupe C), ne s'élèvent qu'à 3,5 (pour 285 cas du stade I traités). Il est vrai qu'il ne s'agit ici, que de malades au stade I, et que ce taux est certainement trop bas, puisqu'il ne comprend que des malades atteintes d'une récidive vérifiée cliniquement, à l'exclusion des malades perdues de vue, ou mortes de maladies intercurrentes avant cinq ans. Néanmoins, l'écart entre le taux constaté par les chirurgiens et celui des malades irradiées et récidivées est tel, qu'il mérite d'être signalé.

Quoi qu'il en soit, nous avons deux moyens à notre disposition pour agir sur ces ganglions pariétaux : la rœntgenthérapie ou la télécurie-thérapie transcutanées, et la chirurgie.

La rœntgenthérapie

Il faudrait établir d'abord la dose exacte (au foyer malade nécessaire pour stériliser l'infiltration paramétro-pariétale. Le moyen le plus sûr consisterait à réaliser par la rœntgenthérapie seule, la stérilisation des cancers avancés reconnus comme tels d'une façon indiscutable. On éliminerait ainsi toutes les causes d'erreur dans l'interprétation des résultats auxquels on se heurte par des traitements associés.

Un certain nombre de ces cancers avancés guéris à la Fondation Curie par rœntgenthérapie seule depuis cinq ans et plus, nous permettent d'évaluer cette dose en profondeur, pour une moitié du bassin, à hauteur des ganglions pelviens, à 5.000-5.500 r au moins. Cette dose limite pourra amener la stérilisation des cancers « radio-sensibles » mais elle devra certainement être accrue pour les variétés radio-résistantes.

Cantril et Buschke, travaillant avec des tensions de 800 KV, estiment que la limite de tolérance des tissus est de l'ordre de 4.500 r en profondeur, et que cette dose en profondeur n'est pas suffisante pour stériliser les localisations paramétro-pariétales. Cette dose ne pourra être dépassée sans danger pour les tissus. Cela paraît exact pour les irradiations d'un étalement moyen de l'ordre de quatre à six semaines. Nos malades ont été traitées avec un étalement plus considérable, de deux mois et demi, et même trois mois. Cette augmentation de la dose ne pourra être réalisée, en plus de l'étalement accru, qu'en réduisant les champs au-dessous de 100 cm2, et en les multipliant.

On peut établir des champs pour la moitié du bassin, de la façon suivante :

— un champ iliaque antérieur;
— un champ « échancrure sciatique » postérieur;
— un champ périnéal qui accède à la région du trou obturateur;
— un champ sacré médian.

A ces champs on pourra ajouter un champ transversal.

En procédant ainsi, et en s'efforçant de centrer aussi correctement que possible, on peut dépasser la dose de 5.000 r (en profondeur) qui semble constituer une dose minima pour obtenir la stérilisation d'un cancer d'une radio-sensiblilité moyenne.

Si l'on transpose aux cancers cervico-utérins les notions recueillies pour la stérilisation apparente des ganglions du pharynx, par exemple, facilement accessibles à l'examen clinique, il faut reconnaître que le problème, pour les ganglions pariétaux sera des plus arides, car alors qu'il est possible de compléter les irradiations ganglionnaires du pharynx à la fin du traitement, par des champs tangentiels, il n'en est pas de même pour les ganglions pariétaux des cancers cervico-utérins dont le repérage est beaucoup plus imprécis, sans parler des segments intestinaux que les rayons doivent traverser avant d'arriver à la lésion.

L'irradiation et la stérilisation de ces ganglions paramétro-pariétaux est un problème qui occupera, au premier plan, l'attention des radiologistes dans les années à venir ; tant qu'il ne sera pas résolu, la question ne progressera pas.

On peut espérer que les appareils à très haute tension viendront au secours des radiologistes ; mais cette efficacité et par conséquent les progrès, ne se feront nettement sentir que pour des tensions à partir de l'ordre d'un million de volts et d'avantage.

La chirurgie

Les résultats de la lymphadénectomie iliaque ont été donnés par Taussig qui rapporte sa statistique dans 75 cas de cancer aux stades I et II. Cet auteur a constaté un envahissement ganglionnaire dans

26 p. 100 des cas ; 21 p. 100 des malades ayant eu des ganglions envahis, restent guéries après cinq ans, ce que l'on peut traduire, dans un langage plus pratique, en disant que chez une malade sur quatre malades opérées, les ganglions étaients envahis, et sur cinq malades présentant des ganglions envahis, une seule a guéri ; c'est-à-dire que sur vingt malades traitées, une a certainement bénéficié de l'intervention chirurgicale (Cantril et Buschke).

Ce résultat autorise-t-il à faire courir aux malades les risques d'une mort post-opératoire, ou bien les méthodes radiothérapeutiques en se perfectionnant, parviendront-elles à guérir un pourcentage plus considérable de métastases ganglionnaires ?

Seul, l'avenir départagera les avis qui ne peuvent être actuellement émis que sous forme d'hypothèses.

(*Travail de la Fondation Curie. Docteur* T.-L. ROUX-BERGER, *Directeur des Services cliniques et thérapeutiques.*)

BIBLIOGRAPHIE

BACLESSE (F.) et FERNANDEZ COLMEIRO (J.-M.). — Quelques remarques sur le traitement radiothérapique des adénocarcinomes du col utérin. *Bull. Assoc. Franç. pour l'étude du Canc.*, 1942, 118.

BRENIER (J.-L.). — L'hystérectomie complémentaire. *Thèse*, 201 p., Paris, 1944, R. Foulon, édit.

BONNET (V.). — Treatment of carcinoma of the cervix. *Brit. Med. Journ.*, 1936, **14**, 1000.

BUSCHKE (F.) AND CANTRIL (T. S.). — Irradiation failures in early cervical cancer. Improved irradiation or return to surgery ? *Am. Journ. of Roentgenol. and Radiumth.*, 1945, **54**, 60.

GRICOUROFF (G.). — Les métastases du cancer de l'utérus. *Gyn. et Obst.*, 1942, **42**, 141.

GRICOUROFF (G.). — Envahissement des ganglions pelviens dans le cancer du col de l'utérus et endométriose ganglionnaire. *Bull. Assoc. Franç. pour l'étude du Cancer*, déc. 1936, 759.

LABORDE (S.). — Les résultats de la radiothérapie des cancers cervico-utérins du premier degré. Statistiques de l'Institut du Cancer. *Bull. Assoc. Franç. pour l'étude du Cancer*, n° 1, 1942, 43-51.

LACASSAGNE (A.). — Les causes de succès ou d'échecs dans la radiothérapie du cancer du col de l'utérus. *Strahlentherapie*, 1929, **32**, 434-440.

LACASSAGNE (A.). — Les métastases des épithéliomas du col utérin localement guéris par la radiothérapie. *Ann. Surg.*, 1931, **93**, 460-466.

LACASSAGNE (A.). — The limitation of intracavitary radiumtherapy in cancers of the cervix of the uterus. *Radiology*, 1939, **33**, 20.

LAURITZEN. — Recurrences after five years cure in carcinoma of the cervix radiologically treated. *Acta radiol.*, 1933, **14**, 577.

MEIGS (J. V.). — Gynecology : carcinoma of the cervix. *The New Angland Journ. of Med.*, 1944, **230**, 577-581 and 607-613.

MONOD (R.). — Résultats thérapeutiques obtenus dans 75 cas de cancers cervico-utérins par l'association du radium et de la chirurgie. In *travaux de la Clinique chir. et du Centre anticanc. de la Salpétrière* (publiés par A. GOSSET, Masson, édit., 1927.

RICHARDS (G. E.). — Analysis of technical factors and results of treatment in carcinoma of the cervix uteri ; description of improved radium applicator. *The Am. Journ. of Roentgen. and Radiumth.*, 1947, **58**, 783-796.

TAILHEFER (A.). — Les indications comparées de la radiothérapie et de la chirurgie dans les cancers peu évolués du col de l'utérus au stade I. *Presse méd.*, 1945, N° 46, 618.

TAUSSIG (F. J.). — Iliac lymphadectomy plus radiation in borderline cancer of cervix. *Am. Journ. Obst. et Gynec.*, 1936, **32**, 777.

TAUSSIG (F. J.). — Iliac lymphadectomy with irradiation in treatment of cancer of cervix. *Am. Journ. Obst. et Gynec.*, 1934, **28**, 650.

TAUSSIG (F. J.). — Iliac lymphadectomy for group II cancer of cervix technique and five year results in 175 cases. *Am. Journ. Obst. et Gynec.*, 1943, **45**, 733.

WALLON (E.). — Le rôle du radium et de la chirurgie dans le traitement des cancers utérins. *Presse Méd.*, 1937, N° 20, 372-374.

WINTERNITZ (J. G.). — Carcinoma of the cervix : a discussion on the value and techniques of supplementary X-ray therapy. *Brit. Journ. of Radiol.*, 1948, **21**, N° 241, 27-40.

WIRTH (J. E.), CANTRIL (S. T.), and BUSCHKE (F.). — Analysis of failures of radiation therapy in carcinoma of cervix uteri. *Radiation therapy, Tumor Inst., Seattle*, 1940, N° 1, 12-21.

Les causes d'échecs de la radiothérapie des cancers du col au stade I

(Statistique de l'Institut du Cancer)

PAR

Simone LABORDE

Lors de la discussion ouverte à l'Académie de Chirurgie sur le traitement des cancers du col utérin, en 1942, j'avais essayé d'analyser les raisons pour lesquelles certaines malades atteintes de cancer du col utérin du stade I n'avaient pas été guéries par les méthodes radiothérapiques.

J'ai repris cette étude à l'occasion de cette réunion (1), en essayant de préciser quelles furent les causes d'échecs, et ce que l'on peut en déduire du point de vue pratique.

Tout d'abord, il me faut donner une vue d'ensemble des résultats obtenus. Ceux-ci sont résumés en une statistique qui comporte les 74 cancers du stade I traités entre les années 1922 et 1942. Le nombre des malades qui se présentent à nos consultations au début de leur maladie est, on le voit, très restreint. En certaines années, nous n'en avons pas observé du tout, telles les années 1924, 1925, 1926. En 1939 : une seule ; en 1940, pas du tout. Et en 1941 : une seule aussi.

Cette pénurie de cas du stade I dépend pour une large part de l'insouciance et de l'ignorance des malades mais aussi, il faut bien le dire, de la négligence de certains médecins et, en outre, de la préférence encore accordée au Wertheim par un grand nombre de chirurgiens.

Toutefois, en ces trois dernières années, nous avons noté un accroissement du nombre des malades atteintes de cancers du col du premier degré qui sont adressées à nos consultations. Ainsi, sera diminué le rôle évident joué par le hasard dans les statistiques portant sur un petit nombre de cas.

Nos chiffres peuvent se résumer ainsi :

Deux malades sont mortes de *maladies intercurrentes* vérifiées avant la 5e année (2) : l'une de pneumonie, l'autre d'hémorragie cérébrale.

(1) Réunion des chefs des Centres anticancéreux, le 20 janvier 1948.

(2) Seules sont comptées dans les maladies intercurrentes, celles qui ont été constatées par nous-même ou par le médecin traitant. Sinon les décès sont portés dans la colonne des morts par cancer.

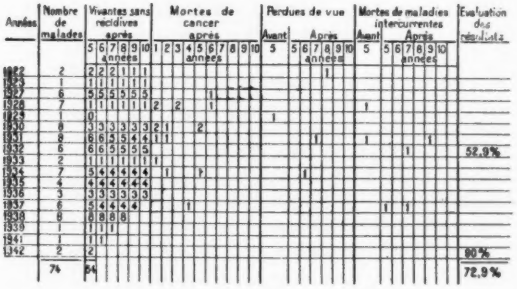
Une malade est morte au bout de cinq ans, elle était considérée comme guérie quelques mois auparavant, mais elle avait 77 ans.

Une seule malade a été *perdue de vue* avant cinq ans, dès sa sortie de l'hôpital d'ailleurs. Les trois autres, après huit ans, sept ans et six ans étaient considérées comme guéries à ces différentes époques.

Dix-sept malades sont mortes vraisemblablement de leur cancer. Je dis vraisemblablement car pour 2 d'entre elles, nous n'avons pu recueillir aucun renseignement sur la cause du décès.

Étant éliminées du chiffre des guérisons les malades mortes de maladies intercurrentes et celles qui sont perdues de vues, restent 54 malades dont les guérisons s'étagent de 5 à 25 ans ; nous comptons ainsi 73 p. 100 (72,9 p. 100) de guérisons de 5 ans.

CANCERS DU COL AU STADE I
TRAITÉS PAR LES RADIATIONS SEULES



Mais, si l'on divise la période que nous avons retenue ici, en deux parties : avant 1932, et après 1932 on constate pour la première 53 p. 100 (52,9 p. 100) de guérisons et pour la seconde 90 p. 100.

Cette importante différence dans le taux des guérisons résulte de l'adjonction de la rœntgenthérapie à la curiethérapie à partir de l'année 1932. Je reviendrai sur ce point tout à l'heure.

Essayant maintenant d'analyser les causes d'échecs de la radiothérapie chez les 15 malades mortes des progrès de leur cancer, voici ce que je relève :

Une femme, âgée de 44 ans, traitée en 1928, est morte à la suite de phénomènes infectieux au cours du traitement par le radium. C'est là, on le sait, un accident exceptionnel. Notons que nous ne voyons pour ainsi dire plus de complications infectieuses même bénignes depuis l'emploi à peu près systématique et précoce de la pénicilline.

Nous n'avons observé que deux récidives locales :

L'une, chez une femme (54 ans), traitée en 1930, atteinte d'épi-

thélioma bourgeonnant spino-cellulaire, s'est manifestée trois mois après un traitement correct. Cette récidive a paru d'une extrême malignité et un deuxième traitement s'est montré absolument inefficace. Pour la deuxième de ces malades, traitée en 1934, on a préféré recourir à une hystérectomie ; celle-ci a été effectuée en ville ; mais la malade a succombé au cours des suites opératoires.

Restent 12 malades qui ont toutes présenté des récidives pelviennes ou ganglionnaires. Neuf d'entre elles ont été traitées par curiethérapie utéro-vaginale seule sans adjonction de rœntgenthérapie. Dans un de ces cas, l'imperméabilité persistante du col devait conduire logiquement à une hystérectomie, mais celle-ci n'a pas été jugée possible, dans de bonnes conditions, l'utérus n'étant pas parfaitement mobile.

Pour les malades dont la mort est survenue dans les premières années, on ne peut pas parler de récidive mais bien de progression continue du processus néoplasique qui, éteint en apparence au niveau du col, a continué d'évoluer dans les régions paramétriales ou ganglionnaires, ou bien a provoqué une métastase à distance. Telle cette malade (45 ans) qui, traitée en 1933, a présenté après quelques mois une hydronéphrose par compression d'un uretère. Il est vraisemblable que cette métastase existait déjà au moment du traitement. Il en est de même pour cette malade traitée en 1928 et qui mourait en 1929 avec un syndrome jacksonien, et pour qui l'autopsie décela une métastase rolandique.

Cependant, il est intéressant de remarquer combien l'évolution des récidives pelviennes peut être parfois très lente. Il s'écoule en effet un temps quelquefois fort long entre le moment où la récidive est constatée et celui du décès. Chez une femme traitée par nous en 1927 et morte six ans après, on notait, dès 1928, la présence d'une petite masse accolée à la branche ischio-pubienne. Au cours d'examens successifs, aucune modification n'avait été perçue pendant près de cinq années. Après quoi, la progression fut très rapide et la généralisation, avec de multiples métastases viscérales, extrêmement brutale, comme si l'organisme était devenu tout à coup particulièrement vulnérable à l'envahissement néoplasique.

J'ai ainsi observé plusieurs cas de métastases évoluant à bas bruit et dont les malades ne prennent conscience qu'au moment où surviennent des phénomènes de compression vasculaire ou nerveuse.

Pour les malades qui font l'objet de cette étude, je n'ai pas noté de récidives survenant après cinq ans. Chez celles qui sont mortes au delà de ce délai, il y en a 2, la récidive avait été notée bien avant.

La rareté des récidives locales qui s'oppose à la constance des métastases pelviennes ou ganglionnaires peut ainsi faire penser que l'ensemencement noéplasique précoce est souvent sous-estimé. Frappée par ces faits, nous avons depuis 1932 systématiquement associé la rœntgenthé-

rapie à la curiethérapie utéro-vaginale, même en présence des cancers en apparence les mieux limités.

Le bien-fondé de cette association thérapeutique est indiscutable puisque, ainsi que je l'ai signalé plus haut, le taux des guérisons est ainsi passé de 53 p. 100 à 90 p. 100.

Il semble donc certain que le degré d'envahissement des épithéliomas du col utérin, si difficile à apprécier, est souvent sous-estimé lors du premier examen.

Par ailleurs, avec bien d'autres auteurs, nous avons cherché à nous rendre compte du rôle des variétés anatomiques et du type histologique des épithéliomas du col dans leur curabilité.

D'une façon générale, il semble que les cancers bourgeonnants, exophytiques, sont moins malins et se transforment plus rapidement sous l'influence des rayonnements que les formes infiltrantes ou ulcéreuses. Cette remarque n'est pas particulière aux cancers cervico-utérins mais peut s'appliquer, on le sait, à tous les épithéliomas des muqueuses quel que soit leur siège. Les formes ulcéreuses et destructives nous ont d'ailleurs paru exceptionnelles au stade de début. L'épithélioma infiltrant est assez rare également. Nous n'en avons rencontré que 6 sur les 74 cas dont il est question ici, 4 n'ont pas guéri. Peut-être la gravité tient-elle à ce que cette forme de cancer passe longtemps inaperçue, des métastases ganglionnaires ayant le temps de se constituer avant que le diagnostic ne soit posé. C'est donc un épithélioma particulièrement malin, rarement reconnu sans nul doute, à son stade réel de début.

Une radiorésistance particulière de l'épithélioma a été notée, avons-nous dit, chez deux de nos malades, les lésions du col ne s'étant pas modifiées sous l'action du radium. Était-il possible de prévoir cette radiorésistance par l'examen histologique ? C'est la question qui vient immédiatement à l'esprit et à laquelle on ne peut répondre que par la négative. Il est en effet très difficile d'apprécier les degrés de radiosensibilité des divers épithéliomas du col.

A l'Institut du Cancer, les variétés rencontrées au niveau du col utérin sont groupées suivant la classification de G. Roussy et R. Leroux (classification analogue à celle de Darier pour les épithéliomas de la peau) en *épithéliomas spino-cellulaires*, *baso-cellulaires* et *intermédiaires*. Mais leur structure présente des variations beaucoup plus grandes que celles qui sont rencontrées au niveau des épithéliomas cutanés et les types y sont moins bien tranchés. On sait qu'ils naissent souvent au niveau de la muqueuse endocervicale métaplasiée, alors que les épithéliomas glandulaires vrais ou adénocarcinomes sont plus rares.

En fait, les formes intermédiaires semblent de beaucoup les plus fréquentes, elles comptent, chez nos malades, pour 75 à 80 p. 100 des différentes variétés histologiques, alors que les baso-cellulaires atteignent

10 p. 100 environ et les spino-cellulaires à globes cornés 5 p. 100 seulement. Quant aux adéno-carcinomes ils ne correspondent qu'à 6 p. 100 environ du total des cancers que nous avons traités.

Des essais de classification plus complexe ont été tentés, car il existe toutes les formes de passage entre les trois grandes classes que je viens de citer, mais ils n'ont pas apporté de prévisions plus précises sur le pronostic d'avenir.

Bien des travaux d'auteurs allemands et américains ont été consacrés à cette question. Leurs classifications sont le plus souvent basées sur le degré de maturation des cellules néoplasiques (Martzloff, Broders, Schottlaender et Kermanner, etc.). Ce sont, avec d'autres terminologies, des classifications analogues à celles que nous utilisons. Mais quelques auteurs, en particulier aux États-Unis, ont cru pouvoir établir une échelle de sensibilité, croissante par degrés, en fonction du stade de dédifférenciation cellulaire. Les épithéliomas les plus évolués, du type adulte (correspondant aux spino-cellulaires kératinisants), étant considérés comme les plus radiorésistants alors que les épithéliomas à cellules indifférenciées sont les plus sensibles. Entre ces deux classes se situent les formes de transition dont la sensibilité est intermédiaire aux deux précédentes.

Mais, au niveau du col utérin, les types histologiques sont difficiles à définir avec précision en raison de l'extrême rareté des variétés pures et de la fréquence des formes de passage entre les épithéliomas indifférenciés et les épithéliomas à évolution épidermoïde complète. De plus, ainsi que l'ont noté bien des auteurs, l'aspect histologique varie souvent avec les divers points de la coupe et des fragments examinés. Et cet aspect ne répond pas toujours au même type, lorsqu'il est étudié sur des prélèvements biopsiques ou sur des coupes de la tumeur extirpée. De sorte que les échelles de radiosensibilité que l'on a essayé d'établir, entre les diverses formes malpighiennes restent sans application pratique.

Pour les *adéno-carcinomes* du col, la question de leur radiosensibilité reste encore discutée. Chez nos malades, ils ont guéri dans la même proportion que les formes malpighiennes.

Mais, toutes ces considérations n'ont d'intérêt que si nous en pouvons tirer des conclusions pratiques.

Les malades qui n'ont pas guéri par les méthodes radiothérapiques auraient-elles guéri au moyen d'une hystérectomie pratiquée d'emblée. Et ceci remet en question une fois de plus la comparaison entre chirurgie et radiothérapie des cancers du col.

Il semble cependant qu'on ne puisse nier que la proportion des guérisons ne soit bien plus élevée avec les méthodes radiothérapiques, du moins nos statistiques, comme les statistiques étrangères, paraissent-elles probantes à cet égard. Sans doute pourrait-elle l'être plus

encore avec une meilleure discrimination des cas, et une appréciation plus exacte du degré d'envahissement, et je crois que la plupart des échecs de la radiothérapie auraient été aussi des échecs du Wertheim, mis à part, les quelques cas pour lesquels l'hystérectomie est indispensable. Je les rappelle brièvement, ce sont les suivants :

quand, une application correcte de radium ne peut être effectuée, pour des raisons anatomiques : étroitesse du vagin, imperméabilité du col ;

quand après une application de radium, le col ne se modifie pas dans les délais normaux, témoignant ainsi d'une radiorésistance ou d'une malignité imprévisible.

On a coutume aussi de considérer que les cancers du col chez les jeunes femmes doivent être de préférence confiés au chirurgien. Cependant, en ce qui concerne les malades qui font l'objet de cette révision, l'âge n'a pas paru jouer un rôle évident. Ainsi que je l'avais déjà noté dans une précédente communication (1) les malades jeunes ont guéri dans la même proportion que les femmes âgées.

A ces conditions j'en ajouterai volontiers deux autres. Doivent être opérés soit d'emblée, soit après curiethérapie :

a) les *cancers à forme infiltrante* qui me paraissent peu radiosensibles ;

b) certains adéno-carcinomes du col, *quand ils envahissent largement l'isthme et une portion du corps utérin.*

Mais, seule l'*hystérographie* peut donner à cet égard les précisions nécessaires et conduire à une décision motivée. Car, à mon sens, le problème de la guérison des adéno-carcinomes du col est le même que celui des épithéliomas malpighiens. C'est avant tout celui du degré de leur extension. Or, cette extension qui se fait vers l'isthme et le corps utérin ne peut pas être appréciée sans le secours de l'hystérographie. Et c'est sans doute parce que cette investigation n'est que rarement utilisée que l'on signale assez souvent des déboires dans la curiethérapie des adéno-carcinomes. On les attribue à leur radiorésistance alors qu'ils dépendent sans doute d'une extension qui n'a pu être appréciée faute de contrôle précis. C'est une étude à laquelle nous nous attachons actuellement avec mon élève le Dr Montagnon et dont nous pourrons vous parler un jour.

J'en montrerai deux exemples :

L'un concerne une femme de 55 ans qui est adressée à l'Institut du Cancer par le Dr Allary (de Bourges).

Il s'agit d'un épithélioma endocervical du *type glandulaire* avec bonne mobilité de l'utérus.

L'hystérographie (Dr Montagnon) montre un utérus assez volumineux avec un envahissement de l'isthme et une image lacunaire de la paroi

(1) Académie de Chirurgie. Séance du 18 février 1942.

latérale droite (fig. 1). On décide d'effectuer un traitement par le radium qui sera suivi d'une hystérectomie.

La malade est d'abord soumise à des injections de pénicilline (400.000 U. par jour) qui seront poursuivies pendant toute la durée de la curiethérapie.

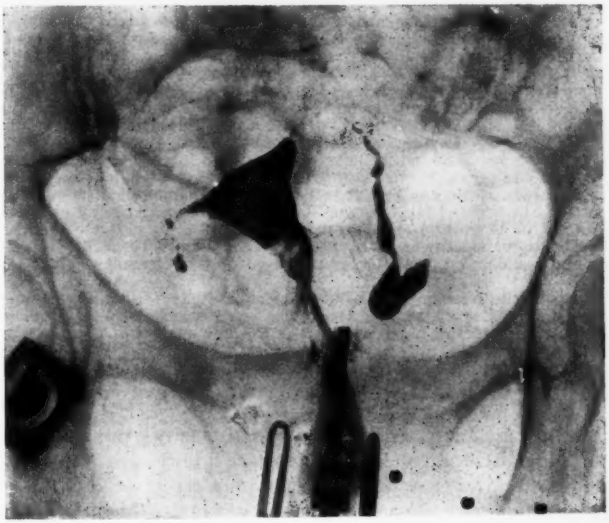


FIG. 1. — Mme C. 55 ans. Épithélioma endo-cervical glandulaire. Stade I. *Hystérographie :* image lacunaire de la partie inférieure du corps utérin et de toute la portion isthmique. Lésions dont le seul examen clinique ne permettait pas de préciser l'étendue.

Curiethérapie. — Irradiation vaginale : 25,20 mcd. Irradiation cervico-utérine : 32,40 mcd. En tout, 57,60 mcd. Aucun incident au cours de l'application.

Hystérectomie. — La malade est opérée par le Dr Allary six semaines après la curiethérapie. Aucun incident opératoire.

Examen histologique (Dr Huguenin). — Un premier fragment intéresse un myomètre myomateux, dont les volutes musculaires sont dissociées, séparées par des bandes de sclérose. Une coupe de la cavité utérine montre des débris d'épithélium de revêtement subnormal et des exsudats pyoïdes et hémorragies à l'intérieur de la cavité. Au voisinage de celle-ci et très loin dans l'épaisseur du myomètre, des vestiges de cavités glanduliformes, dont le revêtement, presque toujours disloqué et desquamé dans la lumière, est constitué par des cellules que l'on reconnaît parfois cylin-

driques mais qui offrent habituellement les aspects polymorphes les plus variables, avec des maturations évolutives très disparates et de multiples aspects de nécrobiose. Parfois même, les cellules de revêtement offrent l'aspect d'éléments giganto-cellulaires, dont il n'est malheureusement pas possible de retrouver la filiation certaine, mais que l'on serait cependant tenté de croire, si anormale qu'elle apparaisse, d'origine épithéliale.

Il est bien évident que ce polymorphisme pourrait évoquer qu'il s'agissait là auparavant, de lésions néoplasiques et non pas de cavités glandulaires normales, bien qu'en fait il n'y a pas d'image de néoplasie certaine. D'autres fragments du myomètre offrent exactement le même aspect, avec parfois des zones de sclérose plus massive et la même impression que ces culs-de-sac glanduliformes n'évoquent pas de lésions néoplasiques, ou celles-ci étaient alors à la fois nécrobiotiques et architecturalement résolutives.

D'autres fragments plus proches de la cavité cervicale, donc plus riches en tissu conjonctif, sont anormalement scléreux, avec des zones de nécrobiose et les mêmes vestiges glanduliformes déjà décrits. Leurs vaisseaux, plus abondants et volumineux, présentent des lésions de vascularité importante.

Dans la région cervicale, enfin, la sclérose est plus intense encore, avec, dans la région de la cavité cervicale une nécrose diffuse à la surface de laquelle on retrouve des éléments pyoïdes et une importante sclérose inflammatoire sous-jacente. Les gros vaisseaux présentent toujours semblables lésions de vascularité avec évolution thrombosante, on ne voit nulle part d'infiltration néoplasique décelable, mais seulement parfois des vestiges nécrobiotiques, des cellules cylindriques ou en métaplasie malpighienne, semble-t-il, qui doivent représenter des éléments épithéliomateux nécrosés.

Il n'y a pas d'infiltration néoplasique profonde évidente, mais seulement aussi des nappes nécrobiotiques, où l'on devine des vestiges cellulaires, qui sont comme engrainés par une réaction scléreuse intense, comme on le voit dans la régression radiothérapique des tumeurs mammaires.

Un fragment d'ovaire montre une sclérose diffuse de l'organe et simplement quelques vestiges de chorion cytogène et de kystes.

La seconde malade est une femme de 30 ans qui nous est adressée avec le diagnostic d'épithélioma *baso-cellulaire* du col. L'examen histologique d'une nouvelle biopsie indique qu'il s'agit d'un *épithélioma glandulaire* avec foyers de métaplasie malpighienne.

L'utérus est bien mobile.

L'hystérographie (Dr Montagnon) montre une image utérine agrandie avec atteinte de l'isthme. Décision : curiethérapie suivie d'hystérectomie.

Curiethérapie (mars 1947). — Après traitement à la pénicilline, application vaginale : 25,20 mcd. Irradiation cervico-utérine : 32,40 mcd. En tout 57,60 mcd. Sans incident.

L'hystérectomie est pratiquée par le Dr Redon six semaines après la curiethérapie.

Examen histologique (Dr Perrot). — L'examen histologique comparable au précédent témoigne de l'absence de tout élément néoplasique.

On peut alors penser qu'au moins pour ces deux cas l'hystérectomie secondaire a été inutile.

Je sais bien que les partisans de l'hystérectomie complémentaire s'appuient sur le fait que des éléments cancéreux ont été trouvés au niveau de certains utérus enlevés. Il est difficile de se rendre compte du nombre de ces cas.

Mais avant de les discuter, il faut s'assurer, d'une part, que la curiethérapie a été correctement effectuée et, d'autre part, qu'un délai suffisant (que l'on peut estimer à 6 semaines au minimum), s'est écoulé entre la curiethérapie et l'hystérectomie. Sinon, il n'est pas possible de juger de l'effet du rayonnement sur les éléments cellulaires qu'ils soient néoplasiques ou sains.

A l'Institut du Cancer les hystérectomies complémentaires ont été très peu nombreuses. Outre les deux observations que je viens de rapporter, je n'en ai compté que quatre. Et, chez ces six malades les utérus ne renfermaient pas d'éléments cancéreux.

Quelques malades (6) aussi ont été opérées après leur sortie de l'hôpital, dans d'autres services, mais nous n'avons pu avoir de renseignements histologiques que pour deux d'entre elles. Les pièces examinées à l'Institut du Cancer étaient indemnes de cellules néoplasiques. L'une de ces malades est cependant morte à la suite d'une récidive pelvienne.

Les partisans de l'hystérectomie secondaire à la curiethérapie pensent, et peut-être ont-ils raison, que l'intervention apporte un supplément de sécurité : en supprimant les cellules cancéreuses qui peuvent subsister, on éviterait les récidives locales et les métastases dont ces cellules peuvent devenir le point de départ à plus ou moins longue échéance.

Néanmoins, mis à part certains cas particuliers que j'ai déjà mentionnés, je pense que l'hystérectomie secondaire à la curiethérapie ne donne qu'un semblant de sécurité et, en particulier, qu'elle ne garantit pas contre les métastases pelviennes ou ganglionnaires, siège habituel des récidives, tel le cas de mort rapporté ci-dessus.

En ce qui concerne les échecs de la radiothérapie que nous avons mentionnés, il paraît vraisemblable que les métastases ou les extensions aux paramètres existaient déjà au moment du traitement. L'accroissement du nombre des guérisons après l'adjonction systématique de la rœntgenthérapie semble le démontrer.

Par ailleurs, il n'existe pas de statistiques comparatives qui permettent de juger impartialement de la valeur de l'hystérectomie après curiethérapie et il serait bien instructif qu'on pût en établir.

Je suis cependant tentée actuellement d'élargir les indications de l'hystérectomie complémentaire. M'appuyant sur les renseignements fournis par l'hystérographie, je considère l'intervention secondaire comme peut-être plus souvent indiquée que je ne le pensais autrefois. Mais, peut-être aussi est-ce de ma part affaire de curiosité...

Enfin, si comme il est vraisemblable, la curabilité du cancer du col présumé au stade I dépend de nombreux facteurs, l'étude des causes d'échecs de la radiothérapie que je viens d'exposer, paraît bien montrer que le degré réel de l'extension anatomique du cancer, souvent impossible à discriminer, reste l'élément fondamental du pronostic.

Des causes d'échecs dans le traitement des cancers du col n° 1 [1]

PAR

Pierre MOULONGUET, Lucien MALLET et Lucie GASNE

Entre les années 1928 à 1942, nous avons traité par les agents physiques : rayons X, radium, électro-chirurgie, 43 cas de cancer du col n° 1. Vingt-quatre de ces cas ont une survie de plus de cinq ans, soit tout près de 56 p. 100. Les cas de survie s'étalent entre 20 et 6 ans. De sept malades, nous sommes sans nouvelles. Douze sont mortes avant le délai de cinq ans.

Parmi les cas de survie de plus de cinq ans, 4 malades sont mortes. Leur survie s'étage entre 5 et 15 ans. Les causes de décès ne semblent pas dues à une nouvelle évolution de l'affection, sauf pour un cas, chez une malade âgée de 74 ans, et après la 12e année, pour laquelle on aurait constaté l'apparition d'une impotence et de douleurs sciatiques dans la jambe gauche.

En dehors des cas traités par les radiations, nous avons 7 cas n° 1 qui ont été opérés par *Wertheim seul*, présentant 3 survies actuelles de 15, 10 et 7 ans.

D'autre part, entre les années 1942 et 1946, nous avons traité 22 cas n° 1 avec 8 décès.

L'ensemble des décès avant le délai de cinq ans représente 20 malades traitées entre les années 1928 et 1946, par les agents physiques.

Nous apportons aujourd'hui cette statistique dans la forme convenue pour cette réunion. Nous nous réservons, au cours de la discussion, de critiquer la notion du cancer du col utérin n° 1, en nous basant sur l'analyse de nos observations. Les unes sont démontrées, grâce à la pratique de l'hystérectomie complémentaire, être de faux cas n° 1, en réalité n° 2 ou n° 3. Les autres, en revoyant les coupes histologiques, paraissent être beaucoup plutôt des précancers que des cancers certains, ces dernières ont été exclues de notre statistique.

En deçà comme au delà, le cadre est mal fermé dans l'état actuel de nos connaissances.

(1) Réunion des chefs de Centres anticancéreux le 20 janvier 1948.

Quelles sont les causes possibles de ces décès ? 6 causes principales peuvent être invoquées :

1° décès par infection au cours du traitement ou les semaines suivantes ;

2° décès par récidive précoce ou tardive ;

3° décès par radiorésistance (le traitement se montrant inefficace dès le début) ;

4° décès par cause inconnue ou maladie intercurrente ;

5° erreur de degré dans le diagnostic ;

6° décès post-opératoire.

1° *Décès par infection.* — Deux cas ; l'*un* de ces *cas* a présenté immédiatement après l'application du radium une fièvre élevée, une phlébite droite et des adénopathies bilatérales iliaques. Il est probable qu'il s'agissait d'un cas ayant dépassé le n° 1. L'*autre cas* : péritonite survenue à la fin de l'application de radium.

2° *Décès par récidive précoce ou tardive.* — Huit cas :

1. deux par adénopathie iliaque ;
2. un par extension aux uretères ;
3. quatre par extension *in situ* ;
4. un par fistule recto vaginale.

Ajoutons y 1 cas qui a continué d'évoluer localement, la malade n'ayant pas voulu poursuivre le traitement prescrit. En tout 9 cas.

3° *Décès par radiorésistance.* — Un cas : l'évolution de l'affection ayant continué sans interruption, malgré un traitement correct ;

4° *Décès par cause inconnue.* — Six cas :

a) cinq cas dont la cause de décès est inconnue, le plus souvent parce que les malades n'ont pas été suivies ; quelques-uns, cependant, pour lesquels le traitement curiethérapique a été incomplet par suite des difficultés techniques de pose de la sonde et du cathétérisme cervical sont probablement mortes des progrès du cancer ;

b) un cas dû à une affection cardiaque probable, qui a eu une survie de trois ans, et chez laquelle on avait pratiqué une hystérectomie après radium.

5° *Erreur de degré dans le diagnostic.* — Un cas confirmé avec certitude, car, n'ayant pu pratiquer la pose de radium intra-utérin, nous avons fait une intervention par Wertheim et avons constaté la présence d'adénopathies iliaques. Il s'agissait donc d'une lésion ayant largement dépassé le n° 2.

6° *Décès post-opératoire.* — Un cas par complication pulmonaire après Wertheim.

En conclusion. — Les échecs dans le traitement des cancers du col n° 1 semblent relever :

1° d'erreurs de diagnostic sur l'extension ;

2° d'une technique incomplète due aux difficultés d'application du radium ;

3° à l'infection ;

4° à la radiorésistance.

Afin d'améliorer le pourcentage de guérisons nous croyons à la nécessité d'un traitement antiinfectieux avant l'applicationdu radium et au cours de celle-ci (pénicilline, sulfamides). Dans le cas de difficulté technique d'application de radium intra-cervical, nous sommes d'avis de recourir au Wertheim.

Enfin, l'apparition de récidives tardives nous suggère qu'il y a lieu de perfectionner les techniques d'irradiations. L'application curiethérapique actuelle est peut-être suffisante pour la lésion cervicale proprement dite, mais peu capable d'atteindre les envahissements microscopiques que ne décèle pas la clinique. Les conditions physiques d'irradiations doivent être améliorées, et nous croyons qu'il y a lieu de s'orienter, comme le font actuellement les Américains, vers un traitement rœntgenthérapique endo-vaginal en utilisant, soit la radiothérapie pénétrante à 200 kv (méthode de Regato), soit les rayons d'hyperfréquence à partir de 2.000.000 de volts et plus, ces radiations ayant l'avantage d'appliquer des doses plus élevées en profondeur, tout en épargnant les plans les plus superficiels.

Les échecs de la thérapeutique par le radium et les rayons X des cancers du col au stade I [1]

PAR

J. DUCUING, P. NÈGRE, P. GUILHEM et P. MARQUES

Depuis les discussions historiques entre chirurgiens et radiothérapeutes sur le traitement du cancer du col de l'utérus, stade I, il semblait que tout avait été dit sur ce sujet et chacun avait pris position. La radiothérapie avait beaucoup gagné, mais quelques chirurgiens, peu familiarisés avec les agents physiques, opéraient encore leurs malades.

A supposer que les deux méthodes soient d'égale valeur, la radiothérapie supprimait les angoisses de l'acte chirurgical ; en outre, *nous étions persuadés que la mortalité opératoire, sans discrimination des opérateurs, était plus élevée qu'on ne voulait bien le dire.* Nous avions donc abandonné le bistouri.

Les progrès des techniques chirurgicales, la pénicillothérapie, les perfectionnements considérables apportés à l'anesthésie, à la préparation des opérées, à leur surveillance pré-, per- et post-opératoire ont déterminé depuis quelques années une diminution très importante de la mortalité post-opératoire et de la morbidité tout en facilitant l'acte thérapeutique.

On peut donc se demander s'il ne faut pas reconsidérer le problème du choix entre les deux traitements s'adressant au cancer du col stade I. C'est la raisonqui nous a conduits à revoir nos observations du Centre anticancéreux pour préciser la proportion des guérisons et des échecs du traitement par les agents physiques.

I. Conditions de la statistique

Nous avons abandonné les observations du cancer sur col restant après hystérectomie subtotale car, pour eux, le problème du choix du traitement ne se pose pas.

Les observations que nous avons recueillies comprennent tous les

(1) Réunion des chefs de Centres anticancéreux, le 20 janvier 1948.

cancers stade I vus au Centre anticancéreux entre 1929 et 1942, c'est-à-dire depuis que l'un d'entre nous en est le Directeur, et dont le stade a été apprécié en suivant les règles habituelles, en particulier après toucher rectal bilatéral. En outre, pour ne pas améliorer faussement nos statistiques, nous avons, chaque fois qu'un doute sur l'extension loco-régionale se posait, rangé le cancer dans le stade I.

Nous avons retrouvé 45 observations. Sur ce nombre de malades :

Sept ont été vues plusieurs fois après leur sortie, mais le dernier examen a été pratiqué moins de cinq ans après leur traitement. Nous ne pouvons les faire figurer dans notre statistique que sous forme de survie dont la durée est arrêtée à la date de leur dernière visite ;

une malade a présenté une métastase ganglionnaire cinq ans après ;

une a présenté une récidive vaginale cinq ans après.

II. Voici maintenant avec quelques détails les résultats globaux que nous avons obtenus (tableau I)

TABLEAU I

Résultats globaux

Nombre de cas	Guérisons après cinq ans	Survies					Perdues de vue
		1 an	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans	
45	20 (44,4 %)	4	10	2	0	2	7

1° *Au point de vue des guérisons*, sur 45 cas, 20 malades seulement étaient guéries après cinq ans, *soit 44,4 p. 100*. Ces résultats nous ont surpris par leur pourcentage aussi bas pour des cancers paraissant localisés au col.

2° *Quant aux survies*, sur 18 cas il y a « au moins » 2 malades vivant après cinq ans et 7 malades dont la mort peut être affirmée et dont nous avons calculé la survie par la date de leur dernier examen. Si nous ajoutons aux 20 guérisons les 2 malades vivantes, nous obtenons 22 survies après cinq ans, soit 49 p. 100 des cas traités au stade I.

III. — Étudions maintenant les conditions de guérisons et d'échecs

1° *Conditions étiologiques* (tableau II).

Il y a des guérisons et des morts en proportion à peu près égale à tous les âges. Nous n'avons pas de guérison au-dessous de 29 ans, mais sur 2 cas seulement, ce qui ne signifie pas grand'chose.

La notion d'âge ne semble pas jouer un rôle très net dans la proportion des guérisons et des échecs.

TABLEAU II

MORT ET GUÉRISON EN FONCTION DE L'AGE

NOMBRE DE CAS	25 A 29 ANS	30 A 39 ANS	40 A 49 ANS	50 A 59 ANS	60 ET PLUS
	2	9	12	8	14
Mort	2	4	4	6	9
Guérison . . .	0	5	8	2	5

2° *Conditions anatomiques* **(tableau III).**

TABLEAU III

MORT ET GUÉRISON EN FONCTION DES CONDITIONS ANATOMIQUES

NOMBRE DE CAS	BOURGEONNANT	NODULAIRE	ULCÉRO-VÉGÉTANT	INTRACANALICULAIRE
	16	7	11	11
Mort	11	4	3	7
Guérison . .	5	3	8	4

L'influence de la forme anatomique n'est pas très nette.

Il nous paraît, d'après ce tableau, que la forme la plus favorable est la forme mixte ulcéro-végétante.

Quant aux formes bourgeonnantes, **contrairement à l'opinion classique, elles ont donné les plus mauvais résultats.**

3° *Conditions histologiques* (tableau IV).

TABLEAU IV

MORT ET GUÉRISON EN FONCTION DE L'HISTOPATHOLOGIE

NOMBRE DE CAS	SPINO	BASO	INTERMÉDIAIRES	CYLINDRIQUES	ATYPIQUES	INDÉTERMINÉS NON CLASSABLES
	11	10	4	12	6	2
Mort	4	6	3	6	6	0
Guérison . . .	7	4	1	6	0	2

Les plus malins des cancers sont des épithéliomas atypiques (0 guérison).

Quant aux épithéliomas cylindriques, ils ont donné 50 p. 100 de guérisons, ce qui prouve leur radio-sensibilité relative, bien qu'elle ait été longtemps niée.

4° *Conditions thérapeutiques.*

Toutes les malades ont suivi un traitement classique et complet en dehors de 3 cas où nous n'avons pu faire une application de radium intra-utérine correcte, et qui ont donné 3 morts.

Nous ne trouvons pas d'explication d'ordre thérapeutique à ces échecs.

Signalons cependant que si notre traitement par le radium est celui de tout le monde (30 mcd. dans le vagin et 30 mcd. dans le col), notre méthode de rœntgenthérapie comporte seulement un grand champ antérieur, un grand champ postérieur, un champ périnéal. Mais dans les conditions de voltage, de distance et de filtration où nous travaillons, le coefficient de transmission est de 61 p. 100 à 10 centimètres de profondeur pour les deux grands champs antérieur et postérieur, et de 30 à 40 p. 100 pour le champ périnéal suivant sa largeur. La malade, recevant 3.000 r en avant, 3.000 r en arrière, 1.500 r au niveau du périnée, reçoit donc *en profondeur une dose totale de* 4.200 r. Cette dose paraît raisonnable.

***

Devant la carence d'explications d'ordre étiologique, anatomo-pathologique, histologique et, pensons-nous, thérapeutique, nous sommes en droit de nous demander *si nos statistiques ne sont pas faussées par la mauvaise appréciation de l'extension du cancer.*

Sans vouloir revenir sur les difficultés d'appréciation de l'extension locale, nous pensons que pour beaucoup d'observations, *l'examen clinique n'a pas réussi à déceler une invasion discrète des paramètres, peut-être même une adénopathie pelvienne.* Nous pensons aussi que certains cancers dont l'invasion du paramètre et des ganglions est microscopique échappent à toute classification correcte. En conséquence, nos observations renferment un certain nombre de cancers au stade II et même au stade IV.

Si ces considérations sont exactes, et nous craignons qu'on ne puisse en fournir d'autres, elles nous gênent considérablement, car nous retrouverions les mêmes difficultés d'appréciation du stade et les mêmes ennuis correspondant à un mauvais classement si nous abandonnions le radium pour la chirurgie.

(*Travail du Centre anticancéreux de la région de Toulouse.*
Pr Ducuing, *directeur.*)

Cancers du col utérin et « traitement de consolidation » [1]

PAR

R. IMBERT

Les résultats qui sont communiqués ici concernent des malades atteintes d'épithéliomas du col de l'utérus contrôlés histologiquement et traités au Centre anticancéreux de Marseille. Cette courte statistique s'étage depuis 1929 jusqu'à 1942 inclus, c'est-à-dire que les résultats éloignés sont connus depuis cinq ans au moins et dix-neuf au plus. Les délais classiques d'observation ont donc été rigoureusement observés et même largement dépassés, comme on le verra plus loin, pour le plus grand nombre de malades. Cette statistique est courte puisqu'elle ne comprend que seize cas, chiffre qui est naturellement fort éloigné du nombre total de malades traitées de 1929 à 1942, parce qu'elle ne concerne que des femmes qui furent soignées suivant une méthode un peu spéciale que le Pr L. Imbert, prédécesseur du Pr Cornil, Directeur actuel du Centre, avait demandé à ses collaborateurs de vouloir bien étudier. La surveillance des malades atteintes d'épithélioma du col montre que la majorité des récidives se manifeste cliniquement dans un délai de dix-huit mois à deux ans, suivant le traitement initial. Au sujet de ces récidives j'ai eu l'occasion d'exposer dans divers travaux antérieurs qu'il faut les diviser en deux catégories : récidives *in situ* qui se traduisent par des hémorragies ; ce sont à la fois les plus rares, les moins graves et les plus rapidement dignostiquées. Récidives dans les ganglions du petit bassin, les plus fréquentes, se traduisent uniquement par des douleurs relativement tardives et une gravité pronostique telle que je crois bien n'avoir pas vu, depuis dix-sept ans que j'ai un service au C. A. C., une seule d'entre elles se terminer par une guérison contrôlée depuis plus de cinq ans.

L'idée thérapeutique qui fut inspirée était la suivante : ne serait-il pas possible de prévenir par une nouvelle application de radium effectuée au cours des délais approximatifs d'apparition des récidives ganglionnaires, l'éclosion de ces dernières ? Ce « traitement de consolidation » appliqué en l'absence de tout signe de récidive, en pleine période

(1) Réunion des chefs de Centres anticancéreux, le 20 janvier 1948.

de guérison apparente par conséquent, ne permettrait-il pas d'améliorer le pourcentage des succès ? Avant de le mettre à exécution il était nécessaire de discuter les deux points suivants : délai séparant le traitement initial de celui de consolidation ; nature et importance de ce dernier.

Ce qui a été dit plus haut concernant la date d'apparition des récidives nous conduisit assez naturellement à laisser s'écouler un délai d'un an environ entre le premier traitement (curiethérapie suivie ou non de rayons X) et le second. Conception toute empirique naturellement, mais qui paraissait être assez raisonnable et en accord avec les faits d'observation courante.

En ce qui concerne maintenant la dose à utiliser pour le second traitement, nous avons abouti à cette conclusion qu'elle pourrait être environ la moitié de la dose initialement appliquée, soit approximativement 25 à 30 millicuries-détruits. Il faut en effet ne pas risquer en pareille circonstance de provoquer une radio-nécrose dont je n'ai pas besoin de souligner le caractère de gravité fonctionnelle et la difficulté thérapeutique.

Ainsi donc les seize malades dont il est ici question ont toutes subi un traitement de consolidation dont les caractéristiques dominantes viennent d'être précisées. Ce chiffre est évidemment infime par rapport aux nombres de cas qui, durant cette période, furent traités au Centre. Leur choix a été, comme on le devine, dicté d'abord et avant tout par des considérations de prudence puis par des facteurs divers dont il va être succinctement parlé.

La prudence nous conduisit tout naturellement au début à éliminer deux catégories de malades :

1° Les cas favorables, c'est-à-dire essentiellement ceux que l'on classe dans le type I et II dont le pronostic peut être considéré comme relativement bon après physiothérapie classique ;

2° Les cas vraiment au-dessus de toute ressource dont le caractère envahissant est tel qu'il est raisonnablement impossible d'attendre par un traitement quel qu'il soit une guérison définitive.

Restaient donc, après discrimination, les cas du type III ou avoisinant dotés d'un très fâcheux pronostic sur lesquels furent effectuées les premières tentatives de traitement de consolidation.

Quant aux facteurs divers qui peuvent contre-indiquer ce dernier, c'est d'abord l'effacement du fond du vagin dont j'ai eu l'occasion de dire à la Société de Chirurgie de Marseille que je le considérais comme un élément favorable du pronostic, mais qui empêche d'accéder au fond des culs-de-sac vaginaux ; c'est ensuite l'apparition d'une rectite sévère que l'on peut voir succéder à une application classique de radium et qu'il serait fort dangereux de réveiller par un traitement de consolidation ; c'est enfin une certaine hostilité des malades qui éprouvent un recul instinctif à l'idée d'une nouvelle application

d'autant qu'il nous est, pour l'instant, moralement impossible de la leur conseiller en termes définitifs.

Les considérations précédentes expliquent le petit nombre de cas, rigoureusement suivis, dont il va être maintenant question. Un premier point intéressant est le suivant : ces 16 malades ont parfaitement supporté le traitement de consolidation sans aucun incident ni aucune rectite grave. Cette constatation acquise dès les premières tentatives réservées au type III nous permit de nous adresser à des malades moins gravement atteintes.

Voici les résultats d'ensemble.

Nombre de malades traitées : 16 qui se répartissent ainsi :

Mauvais cas (types III et IV)	6
Cas moyens (type II)	8
Bons cas (type I).	2

On a compté sur cet ensemble :

Guérison	9, soit 56,2 p. 100
Décès	6, soit 37,5 p. 100
Perdue de vue	1, soit 6,2 p. 100

Guérison. — Les détails d'observation ont été les suivants : 5 ans et 2 mois, 7 ans, 9 ans, 10 ans, 12 ans, 14 ans, 16 ans, 16 ans et 17 ans. Ils concernent trois mauvais cas : type III et IV, quatre cas du type II et deux cas du type I. Ainsi sur 6 mauvais cas, 3 ont guéri (peut-on écrire 50 % ?) et sur 10 cas bons ou moyens 6 ont guéri (peut-on écrire 60 % ?)

Décès. — Ils sont au nombre de 6, mais je précise que, sur ce chiffre, l'une a fait une récidive au bout de 18 ans (c'était un type III) pour laquelle elle est actuellement en traitement sans grand espoir de guérison ; une autre (type IV) est morte au bout de 17 ans de cause que nous n'avons pu éclaircir, mais qui est portée quand même au passif de la méthode ; une troisième au bout de 10 ans (type II) avec toutes les apparences d'un envahissement du petit bassin. La quatrième malade (type II) a succombé de récidive au bout de 2 ans et 10 mois ; la cinquième (type II) est morte 17 mois après son premier traitement sans qu'on ait pu connaître la cause de son décès et alors qu'une visite de contrôle avait montré au cours du mois précédent les apparences d'une guérison ; la sixième (type III) a eu une survie de quinze mois seulement.

L'énumération précédente montre que sur 6 malades, 3 ont survécu beaucoup plus de cinq ans ce qui était, pour au moins deux d'entre elles (types III et IV), un résultat qu'on était en droit de ne pas attendre. Elle montre aussi que le délai de cinq ans universellement admis dans la

statistique comme test de guérison est sujet à caution. Je pense avoir l'occasion de pouvoir établir dans un travail ultérieur quel est le pourcentage de décès sur lesquels on est obligé de compter passé ce délai de cinq années. Je le crois plus important que ce que l'on pense généralement. L'ancienneté des C. A. C. nous assure un recul important et surtout la précieuse organisation mise à notre disposition dans ces centres par le Service d'Assistance Sociale nous permet de ne perdre de vue qu'un minimum de malades.

Si donc on avait établi la statistique précédente au bout des délais réglementaires de cinq ans, ce n'est plus neuf guérisons sur 16 qu'on eut été en droit de faire figurer mais 12, soit 75 p. 100 ; chiffre véritablement record pour une statistique comprenant plus de 37 p. 100 de mauvais cas.

Il est intéressant en terminant d'établir une comparaison entre les résultats obtenus dans la statistique que j'ai présentée ci-dessus et ceux qui apparaissent à la lecture de celles qui concernent des épithéliomas du col traités par curiethérapie seule ou associée à la radiothérapie.

Je citerai d'abord la plus importante que je connaisse : elle est extraite du rapport annuel de la *League of Nation Health organisation* publié à Stockholm en 1941 et concernant les résultats obtenus au cours des années 1933 et antérieures, dans les principaux centres anticancéreux mondiaux et traités uniquement par les méthodes physiques.

Elle porte sur 10.970 cas se répartissant ainsi :

Type I	1.280.	Guérisons	56,1 p. 100
Type II	3.054.	Guérisons	37,3 —
Type III	4.414.	Guérisons	22 —
Type IV	2.220.	Guérisons	4,4 —

Les résultats globaux s'inscrivent ainsi : 26,7 p. 100 de guérisons constatées après cinq ans sur l'ensemble des cas précédents.

Voici maintenant la statistique du C. A. C. de Marseille correspondant à peu près à la même période d'observation (guérisons datant de cinq ans au moins et malades perdues de vue étant exclues) :

Nombre total de malades : 694 qui se répartissent ainsi :

Type I	43	soit 6,2 p. 100	avec 46,3 p. 100 de guérison.
Type II	167	soit 24 p. 100	avec 31,7 p. 100 de guérison.
Type III	228	soit 32,8 p. 100	avec 14,8 p. 100 de guérison.
Type IV	256	soit 36,9 p. 100	avec 2,1 p. 100 de guérison.

Le résultat global s'inscrit avec 16,07 p. 100 de guérison. Les chiffres précédents sont bas, mais ils s'étalent sur quinze ans d'observation. Le recensement a été effectué en 1943 sur toutes les malades traitées

de 1928 à 1938. Et j'ai dit plus haut que les récidives survenant après la cinquième année sont loin d'être des raretés.

On peut dire en résumé que le pourcentage global de guérisons des cancers du col s'inscrit aux environs de 20 p. 100. Suis-je en droit de lui opposer le chiffre de 56,2 p. 100 qui a été obtenu par l'emploi du traitement de consolidation au C. A. C. de Marseille ?

Il saute aux yeux que la modicité de la statistique présentée impose des réserves. Mais telle qu'elle est, avec ses cas minutieusement suivis, et surtout les longues survies un peu inattendues dont ont bénéficié les malades du type IV, je pense qu'il est permis de conseiller le traitement de consolidation pour pouvoir en apprécier les résultats sur une plus grande échelle.

A propos de la cause des échecs dans le traitement de l'épithélioma du col de l'utérus au stade I [1]

PAR

Juliette BAUD

Je ne pense pas que les échecs observés à la Fondation Curie puissent être attribués à l'insuffisance de la curiethérapie intra-utéro-vaginale. La curiethérapie locale utilisée seule pour le traitement de 105 malades au stade I entre 1919 et 1941 a permis d'obtenir 74 guérisons (70 p. 100), après plus de cinq ans.

Je ne pense pas qu'il y ait eu des insuffisances de doses, et en particulier les doses administrées dans les trois cas de récidives locales qui se sont produites, s'élevaient respectivement à 30 + 30 mcd., 28 + 33,6 mcd. et 34,8 + 34,8 mcd.

Parmi les malades qui ont présenté une récidive, il y en avait une seule, âgée de 71 ans, qui avait eu une dose faible (21,4 + 28,4 mcd.).

On ne peut pas non plus invoquer le déplacement des appareils ; la sonde utérine ne glisse jamais lorsque la dilatation du canal cervico-utérin est faite correctement au delà de l'isthme.

L'utilisation d'un colpostat muni d'un ressort souple permet de disposer les appareils vaginaux en position correcte et de les y maintenir pendant toute la durée de l'application. L'utilisation du ressort souple évite une distension exagérée du fond du vagin et donne un écart suffisant des étuis de liège placés dans les culs-de-sac latéraux pour qu'il soit possible de placer un ou deux étuis indépendants au contact du col.

(1) Réunion des Chefs de Centres anticancéreux, le 27 avril 1948.

Contribution à l'étude des causes d'échecs de la curiethérapie pour les cancers du col utérin au stade I

(Éléments apportés par l'association radium-chirurgie)

PAR

A. TAILHEFER

L'association radium-chirurgie est une méthode déjà ancienne qui avait été adoptée par A. Gosset à la Clinique de la Salpêtrière dès 1920 et dont R. Monod avait apporté les résultats à la Société de Chirurgie en 1931. Après une période d'abandon, cette association semble revenue aujourd'hui en faveur dans plsuieurs Centres anticancéreux en la limitant aux seuls stades I. A la Fondation Curie, nous en avons repris l'étude systématique depuis trop peu de temps pour apporter des résultats très nombreux, mais nous avons pu rassembler un nombre suffisant de cas de cinq ans pour préciser plusieurs points importants.

Le chirurgien intervient en liaison avec la curiethérapie dans trois circonstances différentes :

I. — Hystérectomie totale ou colpo-hystérectomie élargie systématique faite un certain temps après une curiethérapie normale utéro-vaginale.

II. — Hystérectomie totale ou colpo-hystérectomie élargie de nécessité indiquée par l'insuffisance d'un traitement curiethérapique incomplet pour une raison quelconque.

III. — Opération plus tardive faite pour une récidive constatée plusieurs mois ou même plusieurs années après un traitement curiethérapique complété ou non par la rœntgenthérapie.

***

Seule, la première de ces modalités répond à la véritable association radium-chirurgie. Nous avons considéré comme curiethérapie complète et normale celle qui a consisté en une application utéro-vaginale de 60 mcd. environ. Nous avons relevé 29 cas ainsi traités avec un nombre à peu près égal d'hystérectomies totales et de colpo-hystérectomies. Actuellement nous ne faisons plus que des colpo-hystérectomies élargies, avec péritonisation complète sur un drainage vaginal par mèche

de gaze et fermeture de la paroi sans drainage. Les progrès de la chirurgie moderne, de l'anesthésie, de la réanimation, la pénicillothérapie, ont rendu ces interventions peu dangereuses et sans séquelle tardive. Il faut évidemment souligner qu'elles ont été faites pour des cas peu avancés, sur un col désinfecté par la curiethérapie et chez des malades dont la complexion et l'état général permettaient une opération dans d'excellentes conditions.

Une fois sur ces 29 cas, la laparotomie a montré que le ganglion iliaque externe obturateur de Leveuf était envahi. Une fois, un cas d'envahissement juxta-utérin du paramètre n'a pas été vérifié.

L'opération a eu lieu six semaines en moyenne après la curiethérapie. Les examens histologiques ont montré qu'à ce moment 21 cancers étaient stérilisés complètement, mais que 8 (avec un cas cependant très modifié) ne l'étaient pas encore.

Les résultats éloignés ont été excellents :

— 23 *guérisons*, de 6 à 18 ans (10 colpo-hystérectomies élargies et 13 hystérectomies totales simples). Les 8 cas dans lesquels l'examen histologique post-opératoire avait montré la persistance d'éléments néoplasiques ont cependant donné 7 guérisons (3 colpo-hystérectomies, 4 hystérectomies totales).

— 3 *récidives*, une pelvienne (hystérectomie totale), une locale (colpo-hystérectomie), une localisation inconnue (colpo-hystérectomie).

— 2 *morts par maladies intercurrentes* (2 hystérectomies totales) : noter qu'il s'agit de deux autres cancers, sein et pylore, les deux cancers ayant donné une métastase hépatique.

— 1 *perdue de vue.*

***

Nous avons classé dans la série des opérations post-curiethérapiques de nécessité les observations avec curiethérapie insuffisante, soit qu'elle ait été réduite à un seul temps utérin ou vaginal, soit que la dose d'émanation détruite dans les deux temps utérin et vaginal ait été inférieure à 50 mcd.

Cette série ne comporte que 8 cas, avec cependant une stérilisation histologique, mais cette malade est morte à la deuxième année.

Les résultats éloignés sont les suivants :

— 5 *guérisons*, de 9 à 16 ans (3 colpo-hystérectomies élargies et 2 hystérectomies totales simples).

— 2 *récidives*, une métastase sus-claviculaire avec généralisation, une localisation inconnue.

— 1 *mort par maladie intercurrente* à la deuxième année.

***

Les opérations tardives pour récidive après traitement par les radiations ne nous ont rien montré de spécial sinon leur gravité et

leur inutilité habituelle. En effet, sur 15 cas, dont 9 colpo-hystérectomies, nous avons perdu 2 malades par péritonite post-opératoire et une seule malade a relativement bénéficié de l'intervention : apparemment guérie à la sixième année, elle est morte par généralisation à la huitième année. Les 12 malades restantes sont mortes rapidement, 9 pendant la première année, 2 à la deuxième année, une seule a atteint la troisième année.

***

Pendant la même période, nous avons pratiqué d'emblée 18 colpo-hystérectomies sans curiethérapie préalable, avec 1 mort par embolie au vingtième jour, cette malade présentait une adénopathie iliaque externe du type Leveuf.

Les résultats éloignés ont été les suivants :

— *11 guérisons* de plus de cinq ans.

— *4 récidives*, 1 vaginale, 1 pelvienne, 2 localisations inconnues.

— *2 perdues de vue.*

***

Sur un total de 55 cas (nous ne tenons pas compte des 15 malades opérées pour récidive), l'exploration chirurgicale n'a modifié que trois fois les données de l'examen clinique : deux fois en révélant l'existence de l'adénopathie pelvienne iliaque externe droite décrite par Leveuf, une fois en constatant l'absence d'un envahissement du paramètre juxta-utérin trouvé lors de l'examen clinique. Ces imprécisions ne peuvent être évitées par l'examen clinique, lorsqu'il s'agit d'adénopathies pelviennes métastatiques isolées de l'utérus, mais nos constatations confirment la notion classique de la rareté de cette éventualité dans le cancer encore au stade du début. En fait, l'examen clinique correct, avec le toucher rectal systématique qui est encore loin d'être pratiqué par certains gynécologues, permet des conclusions très proches de la vérité.

Deux réserves nous paraissent cependant devoir être faites. D'une part, l'utérus est presque toujours dévié et ceci donne l'impression d'un rétrécissement du paramètre, on classe ainsi stade II un cas qui n'est que stade I ; dans le cas que nous avons signalé il est possible cependant que l'envahissement réel existât et qu'il ait regressé après l'application curiethérapique ; ceci n'a que minime importance. D'autre part, une induration du paramètre peut n'être qu'infectieuse, Moulonguet a attiré l'attention sur ce fait : la désinfection locale, la pénicillinothérapie peuvent faire disparaître ces indurations, certaines régressions quasi miraculeuses après curiethérapie obligent bien à conclure à la nature inflammatoire de ces lésions du paramètre. Quoi qu'il en soit, il faut conserver dans les statistiques le classement adopté lors de l'examen clinique pour pouvoir comparer en toute égalité

les séries chirurgicales ou radium-chirurgicales avec les séries curie- et rœntgenthérapiques.

Les constatations histologiques post-opératoires faites après l'association radium-chirurgie posent un problème impossible à résoudre avec une certitude absolue. D'une part, la stérilisation vérifiée par l'histologie n'a pas une valeur absolue, nous avons un cas de récidive *locale* après histologie négative. D'autre part — et ceci est bien plus important — on ne peut affirmer, lorsque l'histologie conclut à la non stérilisation, que celle-ci ne se serait pas produite ultérieurement, soit au bout d'un temps supérieur à six semaines, soit par l'action de la rœntgenthérapie complémentaire. Certaines critiques paraissent donc théoriquement bien fondées, mais un fait demeure indiscutable : la plupart des cancers de la série radium-chirurgicale systématique — 21 sur 29 — étaient stérilisés après six semaines, mais 8 *ne l'étaient pas*. Est-il prudent dans ce cas d'attendre une stérilisation tout de même problématique et ne vaut-il pas mieux enlever l'utérus, les paramètres et le tiers supérieur du vagin chez des malades qui sont parfaitement bien opérables ? Il existe donc entre ces cancers du col une différence de radio-sensibilité essentielle ou due au terrain sur lequel ils évoluent. Dans les 8 cas non stérilisés à la sixième semaine, les doses d'émanation détruites étaient correctes ; la plus faible était de 59 mcd., 4 de 60 mcd., 1 de 62 mcd., 1 de 65 mcd., 1 de 66 mdc. ; il ne faut donc pas incriminer l'insuffisance de dose. Il est certainement plus vraisemblable que certaines variétés histologiques sont d'une radio-sensibilité moindre.

Dans ces 8 cas, il s'agissait 5 fois d'un *épithélioma cylindrique* et une fois d'un *épithélioma colloïde* avec métaplasie épidermoïde et nous n'avons relevé que 2 cas d'épithéliomas pavimenteux habituels. Ces constatations sont en faveur de la notion classique de la plus grande radio-sensibilité des épithéliomas pavimenteux et de la moindre sensibilité des autres variétés, en particulier des épithéliomas cylindriques. Nous soulignons ce point puisqu'on tend à admettre aujourd'hui, avec Baclesse, qu'il n'y a plus lieu de tenir compte de cette différence de radio-sensibilité et que tous les épithéliomas du col utérin sont pratiquement suffisamment radio-sensibles pour être traités par les radiations.

7 de ces 8 cas de stérilisation au moins incertaine ont guéri par la chirurgie complémentaire. L'association radium-chirurgicale dans les cancers du col au stade I offre à la malade une sorte « d'arbitrage » contre l'éventualité possible et assez imprévisible d'un manque de radio-sensibilité. Si l'on admet la possibilité de ce défaut de radio-sensibilité, la chirurgie d'exérèse complémentaire est plus logique que la rœntgenthérapie qui, dans les cas peu radio-sensibles, a les mêmes raisons d'échec que la curiethérapie et qui, par les lésions pariétales et abdominales qu'elle peut provoquer, empêche une chirurgie ultérieure saine et utile.

Si l'on voulait à tout prix recourir à la rœntgenthérapie complémentaire, il faudrait la faire après la chirurgie.

D'ailleurs l'exploration chirurgicale, les examens histologiques de la pièce opératoire faits systématiquement sur le col, sur la tranche vaginale et dans les deux paramètres, peuvent préciser les indications d'une éventuelle rœntgenthérapie post-opératoire.

(*Travail de la Fondation Curie*, J.-L. ROUX-BERGER, *Directeur des services cliniques et thérapeutiques et des Centres Anticancéreux de l'Hôtel-Dieu :* Prof. P. BROCQ.)

Sur les causes d'échecs dans le traitement du cancer du col utérin au stade I [1]

PAR

G. GRICOUROFF

I. — On trouve volontiers l'explication de ces échecs, soit dans une *irradiation insuffisante* (traitement incorrect, déplacement du dispositif radifère), soit dans le fait qu'il s'agissait de *faux stades I* qui, en réalité, avaient déjà essaimé dans le paramètre ou les ganglions pelviens.

Il est très vaisemblable que ces deux causes peuvent, en effet, être invoquées dans beaucoup de cas. Le perfectionnement de la technique, le contrôle du traitement permettront de diminuer encore le nombre des échecs dus à une application incorrecte.

En ce qui concerne les cas où l'extension du cancer au delà du col n'a pas été décelée, il n'est pas impossible qu'une exploration clinique attentive permette d'en réduire un peu le nombre, mais il y aura toujours des cas où la propagation de cellules néoplasiques restera à l'échelle microscopique et ne sera pas reconnue. Ces cas doivent, d'ailleurs, être considérés comme des stades I dans les statistiques, puisque la classification internationale est basée sur le seul examen clinique.

Mais un problème intéressant et important est de savoir s'il peut y avoir échec thérapeutique dans un cas de cancer *strictement localisé au col* (avant tout essaimage même microscopique) et ayant reçu un *traitement correct*.

Je crois que la réponse doit être affirmative. La démonstration directe ne peut en être faite, mais de sérieux arguments radiobiologiques expérimentaux sont en faveur de cette éventualité. Regaud a montré, en effet, avec Ferroux et Samssonow, combien il était difficile de stériliser définitivement un organe normal radio-sensible, le testicule. On sait que la spermatogénèse qui, par la prolifération permanente des spermatogonies, évoque la prolifération néoplasique, peut être supprimée par l'irradiation. Mais cet effet, même avec une dose élevée, n'est souvent que temporaire. La reprise de la spermatogénèse, après une stérilisation apparente qui peut durer des mois, se fait évidemment à partir de cellules qui sont restées sur place sans être détruites. Il s'agit, en somme, d'une repullulation, d'une « récidive locale » de la spermatogénèse.

(1) Réunion des Chefs de Centres anticancéreux, le 27 avril 1948.

Dans les cancers du col au stade I, des cellules, bien qu'ayant subi une forte irradiation, pourraient, de même, échapper à la mort et, après une inhibition plus ou moins prolongée, reprendre leur multiplication sur place ou émigrer et repulluler à distance. On aurait alors, selon le cas, une récidive locale ou une métastase.

Quant à l'explication de ces cellules rebelles, on ne doit pas la rechercher, semble-t-il, dans une inégale radio-sensibilité, dans une radio-résistance particulière de certaines cellules fertiles du cancer, mais dans la discontinuité du rayonnement, comme l'ont envisagé Holweck et Lacassagne dans leurs travaux sur l'interprétation quantique de l'action des rayons sur les cellules. Il y a toujours une certaine probabilité pour que des cellules échappent au bombardement ou, qu'au moins, non atteintes dans une partie vitale, elles reprennent un jour ou l'autre leur prolifération.

On peut donc penser que, quelles que soient les améliorations apportées au traitement, il restera un certain pourcentage probable d'échecs dans des cas au stade I strictement localisés au col. Cette remarque vaut, d'ailleurs, pour la radiothérapie du cancer en général.

II. — En ce qui concerne l'envahissement précoce des ganglions pelviens dans le cancer du col au stade I opéré, je voudrais rappeler que, dans un nombre non négligeable de cas, les inclusions épithéliales contenues dans les ganglions iliaques externes, notamment dans le ganglion de la région obturatrice de Leveuf, ne sont pas autre chose que de l'endométriose bénigne, ce qui diminue d'autant la fréquence de l'envahissement réel par le cancer.

Je l'avais dit en 1936 sans en convaincre Leveuf. Depuis, Brocq et Varangot et d'autres chirurgiens ont reconnu le fait. Taussig a identifié de nombreuses lésions d'endométriose des ganglions pelviens dans le cancer du col. On peut ajouter que Wertheim lui-même, après avoir longtemps interprété de telles inclusions comme étant du cancer, avait abandonné cette interprétation et admis la nature bénigne de ces lésions (on ne parlait pas encore d'endométriose à l'époque).

Cette distinction entre envahissement vrai et endométriose ganglionnaire s'impose donc lorsqu'on étudie la fréquence de l'adénopathie pelvienne précoce, celle-ci étant d'ailleurs incontestable dans un certain nombre de cas.

Il est important de rappeler encore ici que, pour pouvoir comparer les résultats du radium et de la chirurgie dans le cancer du col, il faut tenir compte de ce que la détermination clinique du stade n'est pas corrigée lorsqu'il s'agit du radium. Il convient donc de laisser de même classés au stade I les cas chirurgicaux où l'opération a permis de constater qu'il y avait déjà extension du cancer au delà du col au corps, au paramètre ou aux ganglions). *Fondation Curie.*

Échecs du traitement curiethérapique dans les cancers du col de l'utérus au stade I [1]

PAR

P. GIBERT

Les meilleures statistiques concernant les résultats éloignés de la curiethérapie des cancers du col de l'utérus laissent apparaître une proportion d'échecs qui oscille entre 20 et 30 p. 100.

Au cours d'une précédente réunion, on a incriminé une technique incorrecte, l'utilisation de doses insuffisantes de rayonnement, une classification dans le stade I de lésions qui étaient en fait des stades II. Mais il ne semble pas qu'ait été envisagé le vrai nœud du problème qui est celui-ci : pourquoi parmi les cas I, dûment vérifiés par l'histologie et traités par les techniciens les plus réputés y a t-il de 20 à 30 p. 100 de non guérisons ?

Deux ordres de faits nous paraissent suceptibles d'expliquer, au moins en partie, nos insuccès : en premier lieu des radio-sensibilités inégales, en second lieu une dosimétrie incertaine.

1° Il existe certainement pour des cancers pavimenteux de constitution histologique apparemment identique, une radio-sensibilité très différente. Nous avons observé à la Salpêtrière trois cas d'épithélioma pavimenteux qui se sont révélés absolument radio-résistants : les lésions macrocospiques n'ont montré aucune tendance à la régression et les biopsies successives n'ont révélé aucune des modifications cellulaires observées après la dose habituelle de 60 mcd. Ces formes totalement radio-résistantes sont heureusement très rares et doivent représenter moins de 1 p. 100.

Plus souvent, il s'agit d'une radio-résistance beaucoup moins manifeste, mais cependant réelle. Nous avons adopté comme ligne de conduite à la Salpêtière l'hystérectomie systématique post-curiethérapique de tous nos stades I. Sur 16 cas opérés par L. Léger, les examens histologiques pratiqués par Mlle Gauthier-Villars ont montré deux fois la persistance de lésions néoplasiques évidentes, deux fois l'existence de groupes de cellules néoplasiques présentant des signes de souffrance cellulaire dont on ne pouvait dire s'il en résulterait une mort cellulaire. Donc sur 16 cas, 2 non stérilisations certaines, 2 non

(1) Réunion des Chefs de Centres anticancéreux le 27 avril 1948.

stérilisations possibles. En acceptant l'hypothèse la plus défavorable, 4 non guérisons sur 16 cas, nous retrouvons les 25 p. 100 d'échecs, ce chiffre atteignant 26 si on ajoute 1 p. 100 de cas de radio-résistance absolue.

2° La quantité d'énergie utilisée (que nous exprimons généralement en mcd.) n'est pas absorbée d'une façon égale par les diverses cellules dont l'ensemble constitue la tumeur.

La dose optima, évaluée à environ 60 mcd. par la plupart des auteurs, est donnée à l'aide d'une sonde intra-utérine (30 mcd.) et de deux foyers vaginaux (15 mcd. par foyer). Mais la morphologie des épithéliomas cervicaux est extrêmement variée. Dans les formes bourgeonnantes, exophytiques, sur lesquelles l'action du radium est souvent si rapide et si spectaculaire, il est certain que le centre de la masse néoplasique reçoit une dose forcément inférieure à celle qui frappe les cellules périphériques, même si l'on admet que sonde et colpostat aient pu être maintenus en position convenable.

Au cas où la néoplasie affecte le pourtour de l'orifice vaginal du col, on peut admettre que l'ensemble de la tumeur est irradié de façon sensiblement homogène ; mais c'est une éventualité relativement rare. Beaucoup plus souvent la lésion prolifère sur un segment du col ; l'orifice cervical n'est parfois découvert qu'après fonte partielle des bourgeons, occupant la périphérie de la tumeur, près de l'un des culs-de-sac ; il est évident que dans ce cas il ne peut être question d'isodoses sur tout le volume de la tumeur. Etant donné la loi inéluctable du carré des distances, une partie seulement de l'énergie dépensée dans le foyer vaginal opposé à la lésion, parvient à la tumeur. Dans certains cas favorables, un troisième foyer peut pallier à cet inconvénient, mais la dose totale ne peut être que légèrement augmentée.

Ce n'est probablement pas là une pure hypothèse, car notre collègue Dargent vient de nous dire, si j'ai bien compris, que parmi les échecs il relève dans sa statistique 9 p. 100 de formes exophytiques.

La contention des appareils radifères en position convenable joue un grand rôle dans la répartition de la dose. Cette contention ne nous semble pas aussi aisément réalisable que le dit Mlle Baud. Sur un certain nombre de malades nous avons tenté de situer par la radiographie la position des tubes par rapport aux images osseuses du petit bassin, technique que m'avait indiqué Tailhefer et dont Wallon a rapporté récemment quelques aspects L'image des tubes montre que, suivant la morphologie vaginale, l'écart entre les deux éléments actifs du colpostat est très différent d'une malade à l'autre. Mais surtout chez une même malade des radiographies quotidiennes ne sont pas nettement superposables ; un léger décalage du colpostat peut relever de causes diverses : secousses de toux, efforts de défécation, vacuité ou réplétion des réservoirs vésical ou rectal. Pour que les constatations radiographiques aient quelque valeur il faut bien préciser que

les clichés doivent être pris dans des conditions techniques rigoureuses.

Il est intéressant également de sa demander quelle dose reçoit une lésion peu étendue, par exemple un épithélioma intra-cervical dont le diagnostic ne peut être affirmé que sur biopsie prélevée par curetage. Il est évident que dans un tel cas c'est le tube contenu dans le tiers inférieur de la sonde intra-utérine qui agit au maximum ; l'un des foyers du colpostat est relativement éloigné de la lésion, l'autre irradie sans doute utilement le pied du paramètre, mais très faiblement la lésion endo-cervicale.

Il faut encore envisager les cas relativement nombreux où l'utérus est en latéro-position, soit congénitale, soit consécutive à certains états inflammatoires du petit bassin. La radiographie montre alors particulièrement bien que la disposition des appareils radifères n'est pas satisfaisante ; on peut voir l'extrémité inférieure de la sonde très rapprochée de l'un des foyers du colpostat, donc très éloignée du second. Dans de telles conditions on ne peut parler d'isodoses quel que soit le volume de la tumeur.

Ces quelques remarques peuvent-elles, comme nous le pensons, expliquer certains de nos échecs ? Elles permettent en tous cas, d'insister sur la difficulté technique de la curiethérapie des cancers du col. Ce n'est pas la dose totale de 60 ou 65, exceptionnellement de 70 mcd. qui compte, mais bien la dose absorbée réellement par chacun des éléments néoplasiques. Chacun de nous connaît un ou plusieurs cas où devant l'impossibilité de cathétériser un col, la guérison a néanmoins été obtenue à l'aide du seul colpostat, mode de traitement d'ailleurs souvent utilisé avec succès pour les épithéliomas du col restant.

Pour les lésions histologiquement semblables, la morphologie utéro-vaginale, celle de la tumeur elle-même, une contention légèrement différente des appareils semblent pouvoir expliquer qu'une même quantité de millicuries détruits donnera une stérilisation totale ou seulement partielle.

Devant cette alternative, en l'absence d'un test de guérison, malgré un résultat immédiatement satisfaisant, il nous semble prudent, sauf contre-indications particulières, de recourir à l'hystérectomie après curiethérapie pour tous les cancers du col au stade I.

Les pièges de la classification des cancers du col au stade I [1]

PAR

P. MOULONGUET

Dans notre communication du 20-1-48 avec Mallet et Lucie Gasne, nous avons dit que, tout en nous conformant à la règle prescrite pour la présentation des « causes d'échec dans le traitement des cancers du col n° 1 », nous formulions les plus grandes réserves sur le bien fondé de cette classification.

En effet, nous pouvons démontrer par des exemples précis et nombreux l'incertitude, le vague de ce diagnostic de cancer de col n° 1. Certaines observations prouvent que la vérification par l'intervention primitive ou complémentaire à la curiethérapie dément les prévisions sur la limitation du cancer : ce sont de faux n°s 1, en réalité n° 2 ou n° 3. Certaines autres, où le diagnostic de cancer a été porté sur la foi d'une biopsie examinée histologiquement, ne paraissent pas être, après un nouvel examen des coupes et de la pièce, de véritables cancers, mais des lésions suspectes de métrite remaniée, de métaplasie des éléments glandulaires du col : il n'est pas de bonne nomenclature de les classer avec les cancers indiscutables. Le cadre du cancer du col n° 1 est ainsi mal fermé, dans l'état actuel de nos connaissances, en deçà comme au delà.

1° Nous retiendrons dans la première catégorie, 3 observations. Chiffre relativement considérable, puisqu'il provient d'une série de 7 hystérectomies complémentaires récemment effectuées. Toutes étaient entreprises avec le diagnostic ferme de cancer du col n° 1, traité et « blanchi » par l'application vaginale et intra-cervicale de radium terminé de huit à trente-cinq jours auparavant.

Or dans un cas (Pf.), le paramètre droit était occupé par une masse adhérente à l'utérus, préurétérique qui avait passé inaperçue à l'examen. Le Wertheim, possible cependant, fut complété par une série de R. X, mais le malade revint six mois après avec un œdème du membre inférieur gauche, côté où l'intervention n'avait pas rencontré de difficultés. L'évolution s'est terminée par la mort.

(1) Réunion des Chefs de Centres anticancéreux, le 27 avril 1948.

Dans le second cas (Ly) (épithélioma cylindrique), l'uretère droit est dilaté et il existe une adénopathie cancéreuse accolée à la paroi pelvienne gauche. Hystérectomie avec curage pelvien gauche. R. X post-opératoires. Le cas est récent.

Dans le troisième (Pi), les paramètres étaient effectivement sains. mais il y avait un ganglion comme un œuf de pigeon sur la paroi pelvienne et ce ganglion extirpé est cancéreux. Le cas est récent.

Enfin dans un autre cas, où le Wertheim complémentaire avait paru satisfaisant, la malade fut revue un an après avec un blocage du rein droit. Il y avait sur la paroi pelvienne un ganglion cancéreux adhérent, du volume d'une mandarine. Une tentative d'exérèse fut faite qui a entraîné la mort.

Cette série démontre que, même au début de son évolution, le cancer du col utérin peut donner des métastases ganglionnaires. Il est donc certain que la théorie de Wertheim et de Leidenius de l'extension d'abord cellulitique, de proche en proche, de l'épithélioma cervico-utérin n'est pas toujours exacte. Leveuf a eu, à mon avis, le mérite de réagir contre cette opinion devenue à tort classique et la description qu'il a donnée du ganglion principal situé en dedans et en dessous de la veine iliaque externe, entre le nerf obturateur en dehors et l'artère ombilicale en dedans, m'a paru tout à fait exacte dans les opérations que je rapporte ci-dessus.

Le fait n'est pas pour faciliter le traitement du cancer du col utérin même à son début. Il explique que les statistiques de guérison ne progressent plus guère comme nous le disait M. Baclesse à la dernière réunion. A mon avis, ce sont les cas où l'adénopathie cancéreuse latéro-pelvienne est précoce qui constituent le plus grand nombre des échecs dans les cancers au stade I, ou plutôt soi-disant I. Dans l'analyse de ces échecs rapportée à la dernière réunion nous avons maintes fois relevé les signes de l'adénopathie cancéreuse iliaque : œdème d'un membre inférieur, compression haute d'un uretère.

Tant que nous ne saurons pas enlever largement ces ganglions de Leveuf, faire un curage de la paroi pelvienne latérale, nous ne pourrons pas guérir ces cas-là.

2° La seconde catégorie concerne les cancers du col dont le diagnostic n'est pas indiscutable : lésion pré-cancéreuse, ou même erreur de diagnostic histologique sur la biopsie. Nous en avons 8 cas.

C'est un chapitre moins attristant. Les malades sont guéries, mais il faut se demander s'il ne leur a pas été fait un traitement inutile ou pour le moins excessif. Six de ces cas ont été opérés, 3 après curiethérapie, 3 sans curiethérapie préalable. Non seulement sur la pièce il n'a pas été possible de retrouver de lésion (ce qui est sans valeur pour les cas traités par le radium), mais encore en revoyant les coupes de la biopsie, il n'apparaît pas avec une absolue certitude qu'il s'agisse de cancer. Pour deux de ces cas, l'un considéré comme épithélioma

cylindrique, l'autre comme pavimenteux, il est même très probable qu'il s'agit d'erreur d'interprétation microscopique.

Deux malades de cette même catégorie ont été traitées par radium et rayons X. L'une d'elle pour un polype métaplasique qu'un anatomo-pathologiste éminent avait considéré comme suspect, l'autre pour une lésion du col considérée comme épithélioma et qui n'était peut-être qu'une métrite métaplasique.

Je voudrais insister sur ce côté de la question.

Il en est des débats scientifiques comme des discussions d'ordre plus vulgaire : au cours de la dispute le sujet se dérobe, la question ne se trouve plus posée sur les mêmes bases.

Jusqu'ici, quand on parlait des résultats des thérapeutiques mises en œuvre contre le cancer du col utérin, on envisageait cette lésion à sa période d'état, alors que son diagnostic s'impose. Dans la discussion qui se déroule actuellement sur les cancers au stade I, il faut attirer l'attention sur les nouvelles difficultés et sur le piège de la question ainsi posée. L'épithélioma ne se développe habituellement pas sur un col utérin normal. Des lésions préalables ont modifié les tissus sains et c'est à partir d'elles que le cancer se forme. Où est la limite, le seuil qui sépare le cancer de ces lésions pré-cancéreuses ? Cette limite est-elle définie dans les mêmes termes, ou plutôt par les mêmes images histologiques, par tous les auteurs ? Je réponds très nettement qu'il n'en est rien.

Tel cancérologue interprète comme cancer *incipiens* ce qu'un autre classe parmi les leucoplasies, les métaplasies suspectes, les polypes métaplasiques, les adénomes végétants ou plus ou moins infiltrants, les métrites chroniques en un mot. Lorsqu'on nous parle de cancer du col au stade I, nous ne pouvons pas savoir exactement de quoi il est question.

Que peuvent valoir les statistiques dans ces conditions ?

Beaucoup plus que les malades perdues de vue et mortes de maladies intercurrentes, y intervient l'opinion de l'histopathologiste responsable, et *je demande que son nom figure toujours explicitement dans les comptes rendus*, parce qu'il est susceptible de devenir le principal auteur des résultats mathématiques obtenus. Un histopathologiste pessimiste, ou scrupuleux à l'extrême, étiquettera cancer toute lésion suspecte et, comme elles ne sont pas exceptionnelles, la statistique de son centre, en ce qui concerne les cancers au début, a toutes chances de se rapprocher des 100 p. 100 de guérisons (1).

Un histopathologiste sévère, ou amateur des images démonstratives, fera descendre la statistique de son centre aux environs de 60 p. 100.

(1) Dans une série de 10 cancers au début rapportée par Schiller, il y a 8 cancers sur polype : étrange proportion !

Je précise qu'aucun de ces cas douteux n'est inclus dans la statistique que nous avons présentée avec Mallet et L. Gasne.

Qu'on ne croit pas qu'il y ait ici de ma part la moindre idée de critique vis-à-vis des « réponses du laboratoire ». Etant un peu cordonnier je puis juger de chaussures! Voici d'ailleurs l'opinion de Robert Meyer, qu'on est toujours amené à citer quand on parle d'anatomie pathologique gynécologique : « Ce que l'un appelle cancer sur la base de l'examen histologique est considéré comme anodin par l'autre. Ce qui est pré-cancéreux ou cancéroïde pour l'un, est déjà cancéreux pour l'autre ».

En un mot, ce sont là des images histologiques de trois ordres. Les unes sont produites par le processus de l'épidermisation des ectropions, c'est-à-dire le remplacement par la muqueuse pavimenteuse. Ce processus dépasse souvent le mode d'une cicatrisation régulière : il envahit les glandes cervicales en profondeur et il prend des aspects cellulaires et architecturaux atypiques. D'autres lésions sont situées plus profondément dans la paroi du canal ; elles intéressent les glandes cervicales qui se multiplient et deviennent adénomateuses. De l'adénome simple on passe à l'adénome végétant ou à l'adénome térébrant de M. Champy et Kano Monkayé, puis à l'adénoma destruhens qui est un cancer. Enfin, il existe au niveau de certains polypes muqueux du col une altération métaplasique très atypique, qui a été décrite comme cancéreuse par M. Bulliard et dont j'ai rencontré plusieurs exemples : je ne suis pas sûr que cette lésion soit déjà maligne.

Toutes ces lésions chroniques, organisées, remaniées, préparent l'éclosion du cancer. Entre elles et lui il y a, aux dires de tous les histologistes, des *transitions insensibles*. Et personne ne sait dire aujourd'hui avec certitude : « Ici commence le cancer » (1).

***

En conclusion, je pense qu'il est difficile de présenter une classification entièrement satisfaisante des cancers du col au stade I. Et cela explique, à mon avis, sans que je veuille omettre les inégalités individuelles d'application de la technique, la différence des résultats obtenus.

Je souhaite que l'histologiste de qui dépend la mise en route du traitement, contresigne les statistiques avec le clinicien, le physiothérapeute et le chirurgien.

(1) Hinselmann considère comme non cancéreux les 4 stades matriciels qu'il a décrit, mais Schiller et Eichenberg classent les stades les plus évolués « comme cancer en surface », et Novak comme « carcinome intra-épithélial » qu'il rapproche de la maladie de Bowen. Novak écrit que ces « border line lesions » sont de plus en plus fréquemment envoyées à l'examen du laboratoire.

Sur le traitement des cancers du col au stade I [1]

PAR

E. WALLON

STATISTIQUE DE LA SALPÉTRIÈRE PENDANT 10 ANS (1922-1931) (2)

Sur 626 cancers du col traités, 62 seulement appartiennent au stade I, ce qui correspond à moins de 10 p. 100 de la totalité.

A. — Traitements utilisés

39 cas ont été traités uniquement par le radium.

23 cas ont subi en outre une hystérectomie secondaire.

Nous n'avons jamais fait de rœntgenthérapie systématique. Elle était pratiquée seulement lorsque apparaissaient des propagations pelviennes.

I. — *Curiethérapie.* — Notre technique est celle qui a été mise au point par la Fondation Curie, utilisant une sonde intra-utérine et un colpostat placé dans les culs-de-sac vaginaux.

Nous n'entrerons pas dans le détail de ce traitement et nous insisterons seulement sur deux points :

1° *La nécessité de faire un traitement complet* (à la fois utérin et vaginal) chaque fois que cela est possible. Cependant 10 fois le traitement a été uniquement vaginal :

dans 5 cas la pénétration dans l'utérus a été impossible ;

dans 5 autres cas il s'agissait de cancers développés sur un « col restant » après hystérectomie subtotale.

2° *L'intérêt de donner la dose maxima compatible avec l'intégrité des tissus.* Il faut profiter des conditions anatomiques favorables.

(1) Réunion des Chefs de Centres anticancéreux, le 27 avril 1948.

(2) Les renseignements nous manquent encore pour les années suivantes.

En effet quand le cancer est limité au col, la cavité vaginale n'est pas modifiée, les culs-de-sac sont libres et suffisamment extensibles pour que les foyers vaginaux soient maintenus à distance de la paroi postérieure du vagin par un tamponnement : le rectum est ainsi mis à l'abri.

L'irradiation doit être forte surtout pour les grosses tumeurs exophytiques afin que la tumeur soit atteinte par une dose suffisante en son centre malgré son volume.

Les échecs qui surviennent dans les formes bourgeonnantes qui sont en général radio-sensibles, tiennent sans doute à une insuffisance de dose profonde.

La cavité utérine elle-même doit recevoir une dose importante et nous nous comportons toujours comme s'il existait déjà des prolongements intra-utérins.

Nous n'avons jamais tenté l'hystérographie. Elle constitue une manœuvre difficile car l'occlusion du col est souvent impossible à cause des bourgeons. Les résultats sont d'ailleurs sans grande valeur car l'interprétation des images est trompeuse ; enfin elle est dangereuse par suite des reflux sceptiques toujours à craindre.

Dans nos cas, la dose totale a été le plus souvent de 60 à 70 mcd.

15 fois, de 50 à 60 mcd.

22 fois, de 60 à 70 mcd.

11 fois, au-dessus de 70 mcd.

4 fois, la dose n'a pas dépassé 25 mcd., l'apparition de complications infectieuses ayant obligé à interrompre le traitement.

Accidents. — 1 mort par infection deux mois après le traitement.

4 accidents fébriles obligeant à suspendre le traitement.

1 fois réaction péritonéale apparue tardivement après la sortie du service, et suivie d'accalmie rapide par le repos.

II. — *Hystérectomie après curiethérapie.* — L'hystérectomie est pratiquée deux mois environ après le radium chaque fois qu'elle est possible.

23 fois elle a pu être pratiquée.

1 fois l'intervention est restée uniquement exploratrice par suite des adhérences. Ces adhérences étaient inflammatoires car la malade est restée guérie (elle n'a pas été comptée dans nos 23 cas).

1 mort post-opératoire.

B. — Résultats

1° *Succès :* sur 62 cas, 43 : 70 p. 100.

Parmi les cas traités nous noterons 5 cancers sur « col restant » avec :

4 succès ;

1 mort après dix-huit mois, cet échec est à séparer des cancers sur col restant car il concernait un cancer apparu quelques mois après une hystérectomie. Le cancer avait été sûrement méconnu au cours de l'intervention (épithélioma atypique).

Nous ne partagerons pas l'avis de ceux qui considèrent l'épithélioma sur « col restant » comme plus défavorable à condition bien entendu de ne considérer comme épi sur col restant que les cancers ayant débuté au moins dix-huit mois après l'hystérectomie.

Sur les 23 cas qui ont bénéficié d'une hystérectomie secondaire nous relevons 18 succès, ce qui correspond à 78 p. 100 de guérison.

Nous voyons donc que la chirurgie secondaire apporte un gain appréciable de 8 p. 100 environ, le résultat étant de 70 p. 100 pour les cas au stade I dans leur ensemble.

2° *Echecs :* 19 sur 62.

2 perdues de vue ;

2 morts par suite de traitement :

1 après radium : malade ayant succombé deux mois après au milieu d'accidents fébriles ;

1 après chirurgie.

4 maladies intercurrentes :

1 suicide, trois ans après ;

1 urémie, mort en province sans renseignement deux à trois ans après;

1 mort à 80 ans, trois ans après le traitement ;

1 mort de tuberculose pulmonaire par réveil d'une lésion ancienne (cachexie de 4 mois) ;

11 récidives : elles sont apparues : 5 de 14 mois à 2 ans ; 6 au-dessus de 3 ans.

Ces récidives surviennent donc assez souvent tardivement.

Il est intéressant d'examiner les conditions dans lesquelles ces récidives ce sont produites.

Radio-résistance. — La radio-résistance ne nous a pas paru pouvoir être rapportée à un type histologique particulier. Et même les épithéliomas glandulaires ne nous ont pas paru particulièrement résistants. C'est ainsi que sur 4 épithéliomes glandulaires ou cylindriques, 3 ont guéri. Le mystère de cette radio-résistance n'est pas encore éclairci.

A côté de cette radio-résistance dont la fréquence est difficile à préciser, il est d'autres causes d'échecs certaines :

1° *Dose insuffisante :* la stérilisation n'est pas obtenue quand la tumeur a été insuffisamment irradiée.

Sur 4 cas où la dose n'a pas dépassé 25 mcd. nous avons noté :

1 survie ;

3 récidives de 14 mois à 3 ans après le traitement.

2° *Traitement incomplet :* sur 5 cas qui ont reçu un traitement uniquement vaginal (en mettant à part les cancers sur col restant) ;

1 seul est resté guéri ;

2 malades sont restées guéris après hystérectomie secondaire ;

2 malades sont mortes : 1 récidive locale après 3 ans, 1 après 3 ans malgré hystérectomie secondaire.

3° Il est encore une autre cause d'échecs qui est sans doute plus fréquente qu'on ne le croit : *c'est la mauvaise répartition de l'irradiation.* Qu'il s'agisse d'une tumeur volumineuse, irrégulière, ou d'un utérus dévié, ou d'une mise en place défectueuse des appareils, ou d'un déplacement des appareils mal maintenus. C'est une cause d'échec que l'on ne pense pas à rechercher et qui risque de rester méconnue.

Sur l'instigation de Gibert, nous avons contrôlé radiologiquement la position des appareils intra-cavitaires. Plusieurs fois nous avons constaté que ces positions ne répondaient pas aux conditions d'une bonne irradiation alors même que la technique paraissait sans défaut. Des zones se révélaient mal irradiées. Des cellules peuvent ainsi échapper et être le point de départ des récidives.

Le contrôle radiologique systématique nous semble donc à recommander.

Recherchons maintenant *par quels procédés on peut améliorer les résultats* du traitement des cancers du col au début. Les récidives pelviennes nous ont paru les plus fréquentes. Ce sont justement sur celles-ci que nous pouvons garder l'espoir d'agir.

Deux moyens s'offrent à nous :

1° Ou faire une irradiation large transpelvienne dans le but d'atteindre les nids néoplasiques qui, se développant à distance de l'utérus, pourraient échapper à la curiethérapie intra-cavitaire.

2° Pratiquer une intervention : une hystérectomie secondaire qui a plusieurs avantages :

— Enlever un organe suspect.

— Permettre de contrôler l'action du radium sur l'utérus.

— Permettre d'explorer la cavité pelvienne.

La suppression de l'utérus améliore le pourcentage de guérisons (gain de 8 p. 100 dans notre statistique).

L'examen de la cavité pelvienne lors de l'intervention fait quelquefois découvrir une adénopathie méconnue.

Chez une de nos malades l'hystérectomie a enlevé un utérus complètement stérilisé mais on a trouvé un ganglion histologiquement envahi. Elle a franchi le délai de cinq ans sans présenter de récidive. Le temps chirurgical n'a donc pas été inutile.

Enfin *les examens de contrôle sont instructifs.* Déjà en 1927, R. Monod qui avait conseillé cette méthode trouve dans 75 cas, 21 fois la persistance de cellules néoplasiques : 29, 33 p. 100.

Plus récemment Léger et Mlle Gauthier-Villars sur 16 cas trouvent 25 p. 100 de pièces non stériles.

D'autres auteurs trouvent même des chiffres plus élevés.

Brenier rassemblant différentes statistiques en trouve 34 p. 100.

Ce dernier chiffre anormalement élevé s'explique par l'insuffisance de traitement (sur 41 cas il note une fois un traitement notoirement insuffisant et 7 fois l'absence de traitement intra-utérin).

Il semble que le chiffre de 25 à 30 p. 100 réponde davantage à la réalité. Il est en tout cas plus élevé qu'on ne serait porté à le croire. (Regaud parlait de 5 p. 100 de radio-résistance). Comment peut-on expliquer un écart aussi important de 5 à 30 p. 100 ?

Il est dû certainement en grande partie à l'action retardée des radiations. Les cellules seraient bien frappées à mort mais l'intervention enlèverait l'organe avant la disparition complète des cellules.

Pour une part également importante la non-stérilisation serait le fait d'une irradiation défectueuse dont la cause serait passée inaperçue comme nous l'avons dit tout à l'heure.

Une conclusion pratique s'impose : des cellules néoplasiques peuvent échapper après une irradiation même correcte en apparence, une hystérectomie secondaire est donc à conseiller. Les statistiques de ceux qui ont utilisé ce double traitement sont concluantes.

Actuellement, à la Salpêtrière chaque fois que l'intervention se présente comme devant être sans danger, l'hystérectomie secondaire est pratiquée. Elle constitue une mesure de sécurité. *Dans la statistique que nous rapportons il est d'autres cas qui auraient pu en bénéficier.*

— Telle une malade qui après n'avoir reçu qu'un traitement vaginal est repartie dans son pays et est morte d'une récidive.

— Telle cette autre qui présentait une forme à début intra-cavitaire avec gros polype et qui est morte deux ans après.

Ces faits montrent l'intérêt que présente le temps chirurgical complémentaire. Nous sommes donc décidés à continuer cette méthode qui donne des garanties supplémentaires de guérison et qui est en outre des plus instructives.

Les causes d'échecs dans le traitement des épithéliomas du col utérin au stade I [1]

PAR

C.-M. GROS (Strasbourg)

Les causes des échecs et des succès dans le traitement de l'épithélioma du col utérin cas I peuvent être rapportées soit à des raisons d'ordre physique, c'est-à-dire l'application du traitement radiothérapique, soit à des causes d'ordre médical, c'est-à-dire à la maladie elle-même. Ce dernier point de vue, aux variantes statistiques près, inévitables en biologie, reste suffisamment défini. Au contraire, le traitement lui-même, dans les statistiques que nous utilisons en France, est caractérisé par le nombre de millicuries détruits (mcd.) ; critérium qui nous paraît insuffisant.

1° *Inconvénient de caractériser l'intensité d'une thérapeutique par un seul nombre, les mcd.*

Tous les radiologistes sont d'accord actuellement pour admettre que, en dehors de la répartition chronologique de la dose, c'est la répartition de cette dose dans l'espace tumoral qui est responsable du comportement des cellules cancéreuses. Or, pour un même nombre de millicuries détruits (mcd.) la répartition énergétique peut varier d'un malade à l'autre et d'un radiologiste à l'autre. Certains radiothérapeutes placent des tubes de longueurs différentes avec des filtrations variables, et pour un même radiologiste la répartition énergétique varie avec la dimension du vagin, l'orientation de l'utérus, etc... Ajoutons que la rœntgenthérapie transcutanée dont le taux de transmission au niveau du col varie avec chaque malade et chaque appareillage, n'est pas toujours précisé. Aussi, il nous semble, que les conséquences que l'on tire de ces statistiques caractérisant une thérapeutique aussi complexe par un seul nombre, restent bien précaires; en particulier les conclusions se rapportant à la radiorésistance de certains épithéliomas nous paraissent hâtives.

2° *Avantages de caractériser un traitement curie-rœntgenthérapique par deux courbes isodoses de 5.000 r situées dans deux plans, l'un sagittal, l'autre frontal, passant par le canal cervical.*

(1) Réunion des Chefs de Centres anticancéreux le 27 avril 1948.

La surface isodose de 5.000 r aux variantes statistiques près, limitant dans l'espace l'action efficace sur les cellules épithéliomateuses cancéreuses, nous paraît être un renseignement nécessaire, sinon suffisant pour caractériser la distribution énergétique spéciale au cours d'une telle thérapie. Cette surface isodose de 5.000 r représenterait une sommation de toutes les doses émises par le radium cervical, vaginal, ainsi que la rœntgenthérapie transcutanée ou endo-vaginale. Ce renseignement resterait objectif, indépendant du malade et du radiologiste.

Cette surface isodose pourrait être représentée par deux courbes isodoses de 5.000 r : l'une dans le plan frontal passant par l'axe du col et les paramètres, l'autre dans le plan sagittal, passant par le canal cervical et coupant les cavités vésicales rectales.

Ces courbes paraissent au premier abord difficiles et longues à établir pour chaque malade, mais nous disposons actuellement, à la suite des études minutieuses des auteurs anglo-saxons, de nombreuses courbes isodoses rapportées aux différents tubes de radium avec toutes les filtrations utilisées.

De plus, chaque radiologiste utilisant une technique qui ne varie que par la situation des tubes radifères dans l'espace, n'aura qu'un travail de routine lorsque le premier malade aura été étudié en détail, et que les radiographies de face et de profil auront permis de préciser la position des tubes.

Nous n'attirons l'attention aujourd'hui dans cette discussion que sur le principe même de ce critère et non sur les détails de son application. A ce point de vue, la construction de ces isodoses serait mieux faite, plus économique, plus homogène, si deux personnes entraînées, disposant de tous les renseignements et de l'appareillage nécessaires en prenaient la responsabilité pour tous les centres.

De tels critères (qui pourraient être complétés par la dose-volume), permettraient une analyse plus objective des échecs et des succès non seulement pour les malades traités par une même technique, mais pour les séries de malades irradiés par des techniques différentes.

Par exemple quels sont les avantages de reculer cette courbe isodose de 5.000 r du plan frontal le plus possible vers la paroi ? Quelles limites assigner à la courbe du plan sagittal pour que les complications vésico-rectales ne soient pas irréversibles, etc.

Le problème de l'irradiation des cancers cervicaux utérins nous semblerait alors mieux précisé.

Étude polarographique des sérums de néoplasiques

PAR

J. REBOUL, G. REBOUL et M. DARGENT

On connaît la méthode d'étude polarographique des sérums proposés par R. Brdicka (1 et 2). Elle consiste essentiellement en l'étude de l'intensité du courant qui traverse un galvanomètre branché entre un tube capillaire laissant échapper à intervalles réguliers une goutte de mercure et un voltamètre renfermant de l'eau acidulée (fig. 1).

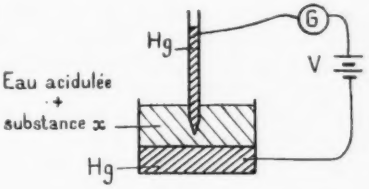


FIG. 1.

L'intensité du courant varie en fonction du voltage suivant une courbe aboutissant à un palier de hauteur variable suivant les substances introduites dans le voltamètre. Plusieurs auteurs (3, 4, 5) ont ensuite appliqué cette méthode au diagnostic du cancer.

Il semble que ce soit une des meilleures méthodes que nous possédons à l'heure actuelle pour le diagnostic sérologique du cancer. D'après Waldschmidt-Leitz, on obtiendrait dans le cas de carcinome 87 p. 100 de réponses positives et 13 p. 100 de réponses négatives, et chez les sujets normaux (ou non cancéreux) 22,5 p. 100 de réponses positives. Nous avons fait remarquer dans un article précédent (6) que ces résultats permettent de conclure qu'en cas de réponse positive, un individu a 67,5 chances sur 100 de présenter une affection néoplasique.

Nous avons essayé une nouvelle méthode de diagnostic, dérivée de la méthode polarographique ; le présent travail a pour but de préciser les résultats de cette méthode déjà exposée par un de nous dans une note aux *C. R. de l'Académie des Sciences* (7).

Technique. — La modification essentielle à la technique classique consiste à remplacer le galvanomètre par un oscillographe à rayons cathodiques placé en dérivation sur une résistance en série dans le circuit (fig. 2). Par ce procédé, au lieu d'enregistrer la variation totale

de courant produite dans le circuit par un certain nombre de gouttes on enregistre la variation d'intensité instantanée due à la polarisation de *chaque* goutte, polarisation variable suivant la substance introduite dans l'eau acidulée du voltamètre.

La courbe de variation de l'intensité dans le temps présente pour une valeur convenable de la résistance R l'aspect suivant : une chute brusque avec quelques oscillations suivies d'une ascension progressive, puis d'un palier de longueur variable, enfin d'un retour progressif à la normale (fig. 3). La longueur du palier est fonction de la concentration de la substance introduite dans l'eau acidulée du voltamètre (SO_4H_2) à 4 p. 1.000 environ). On construit une courbe donnant la longueur du palier en fonction de la concentration.

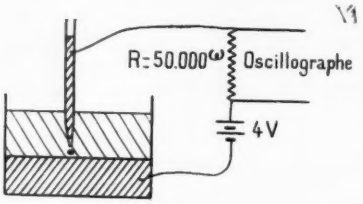


FIG. 2.

Le sérum est centrifugé après prélèvement du sang total ; pour effectuer les mesures, on prépare des solutions de 1 centimètre cube de sérum dans 50 centimètres cubes d'eau acidulée à 4 p. 1.000 ; on ajoute dans le voltamètre des quantités croissantes de cette solution (1/2 cmc. en 1/2 cmc.) jusqu'à 6 centimètres cubes environ. On mesure chaque fois que l'on ajoute 1/2 centimètre cube de solution de sérum les longueurs de paliers et on construit la courbe longueurs de palier-concentration. Les sangs sont prélevés sous contrôle de l'un de nous et portés au laboratoire sans indication de diagnostic ; les mesures ont été faites d'abord à Montpellier, au laboratoire de physique, puis à Lyon.

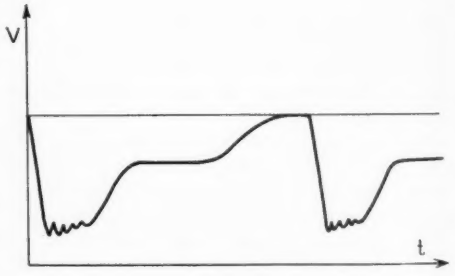


FIG. 3.

RÉSULTATS. — On obtient des formes variables de courbes, mais ces formes se réduisent à deux types principaux : les courbes sigmoïdes et les courbes rectilignes (fig. 4). On obtient quelquefois des formes légèrement différentes (droites ondulées). Les premières études ont porté sur un nombre relativement réduit de sérums fournis par des

sujets normaux, des néoplasiques en traitement, immédiatement après traitement ou encore non traités. On peut conclure qu'en première approximation un sujet normal fournit une courbe sigmoïde, un sujet néoplasique une courbe rectiligne ; nous verrons plus loin les restrictions qu'il faut apporter à ces premiers résultats.

RÉSULTATS STATISTIQUES. — a) *Sujets normaux :* nombre total d'examens : 13 (le même sujet a été examiné 2 fois, avec le même résultat, on peut donc compter 12 examens).

Courbes sigmoïdes : 10.

Courbe rectiligne : 1.

Courbe rectiligne ondulée : 1.

Le pourcentage de courbes sigmoïdes est donc 83,3 p. 100.

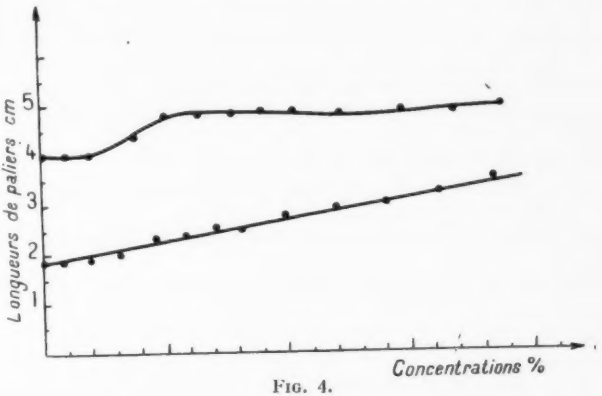


FIG. 4.

b) *Sujets néoplasiques :* nombre total d'examens (1re série) : 25.

Courbes sigmoïdes : 11.

Courbes rectilignes : 11.

Courbes rectilignes ondulées : 3.

Ce résultat peut paraître décevant à première vue, mais si on l'examine à la lumière des observations cliniques, on obtient des résultats très intéressants.

1° *Analyse des courbes sigmoïdes :* nombre total : 11.

1. Examens après exérèse ou traitement terminé : 8.

2. Examens en cours de traitement : 1.

3. Examens sur récidive non traitée, la première localisation ayant été traitée ou opérée (récidive locale, sans métastase apparente) : 2.

4. Examens sur tumeurs primitives (non traitées) : 0.

Il semble donc que la plupart des courbes sigmoïdes obtenues con-

cernent des sujets néoplasiques traités ou en cours de traitement ; ces sujets seraient revenus à la normale du point de vue polarographique, le pourcentage de réactions polarographiques normales (en considérant que les deux cas de récidives non traitées sont des néoplasiques en évolution) étant de 81,8 p. 100, pourcentage équivalent à celui de sujets normaux.

2° *Analyse des courbes rectilignes :* nombre total : 11.

1. Examens après exérèse : 1.

2. Examens en cours de traitement : 0.

3. Examens sur récidives non traitées d'une première localisation traitée ou opérée : 4.

4. Examens sur tumeurs primitives non traitées : 6.

En considérant donc que la malade après exérèse aurait du revenir à la réaction normale (ce qui n'est pas prouvé, car rien ne permet d'affirmer que le processus néoplasique n'était pas encore en évolution, le pourcentage des néoplasiques présentant des courbes rectilignes paraît de 90,9 p. 100 ; il varie certainement entre 90 et 100 p. 100, si l'on admet qu'une des malades était en évolution après l'exérèse.

3° *Analyse des courbes rectilignes ondulées :* nombre total : 3.

1. Après traitement : 1.

2. En cours de traitement : 2.

Il semble que l'on puisse admettre que les droites ondulées correspondent à des sérums néoplasiques.

Si l'on reprend toute cette statistique on pourrait établir les résultats de la façon suivante :

a) *Cancéreux après exérèse ou traitement complet :* 10.

Sigmoïdes : 8.

Droite : 1.

Droite ondulée : 1.

Soit 80 p. 100 de réactions normales ; ce résultat est superposable à celui obtenu pour les sujets normaux, ce qui reviendrait à dire que les néoplasiques traités, reviennent à la normale après traitement complet.

b) *Cancéreux en activité :* 15.

Sans traitement : droites : 6 ; sigmoïdes : 0.

Récidives non traitées : droites : 4 ; sigmoïdes : 2.

En cours de traitement : droites ondulées : 2 ; droites : 0 ; sigmoïdes : 1.

Le pourcentage total de droites ou droites ondulées étant de 80 p. 100 pour les sujets non traités et en cours de traitement, et de 83,5 p. 100 pour les sujets non traités seuls.

Du point de vue statistique ces résultats sont à peu près équivalents à ceux fournis par les diverses méthodes proposées jusqu'ici. Nous n'ignorons pas que notre étude porte sur un trop petit nombre de cas pour que l'on puisse considérer les chiffres comme définitifs, et nous nous contenterons du fait que cette nouvelle méthode fournit des

résultats aussi satisfaisants que ceux donnés jusqu'ici par diverses méthodes. En effet, le tableau suivant compare nos résultats à ceux des meilleurs tests.

Tests	Cancéreux +	Cancéreux —	Non cancéreux +	Probabilité pour qu'un sujet soit cancéreux
	%		%	%
Fuchs (fibrinolyse) . . .	89,14	10,86	25,92	66
Polarographie (Waldschmidt-Leitz	86,99	13,01	22,50	67,50
Bernhardt	84,77	15.23	30,51	59
Polarographie II (nouvelle méthode) . . .	84,50	16,5	16,5	70

L'évolution des sérums dans le temps

Après la première série d'expériences est apparu un phénomène nouveau et qui n'a pas été signalé à notre connaissance. On s'est aperçu que les courbes que nous avons obtenues variaient avec le temps qui s'écoule entre la mise en dilution du sérum dans l'eau acidulée et le moment de l'expérience ; on conçoit l'importance de cette remarque. En bref, on peut dire que tous les sérums mis en solution suivent la même évolution du point de vue polarographique. On obtient toujours quelques instants après la mise en solution du sérum une courbe sigmoïde qui s'aplatit progressivement pour aboutir à la forme rectiligne ou même exponentielle à concavité supérieure. La figure 5 montre cette évolution d'une manière très nette. On obtient d'abord une courbe sigmoïde franche (courbe 1) ; cette sigmoïde s'aplatit ensuite, le premier point d'inflexion disparaissant (courbe II) ; puis l'extrémité de la courbe s'incurve vers le haut (courbe III) ; on assiste ensuite à un aplatissement progressif : courbe IV, que nous avions appelée droite onduiée, ou rectiligne ondulée dans nos premières expériences. Courbe V, ou courbe rectiligne, et enfin au bout d'un temps très long, courbe VI exponentielle à concavité supérieure.

On comprend aisément que ce résultat est d'importance fondamentale pour l'observation du test polarographique ; si en effet on étudie un sérum néoplasique immédiatement après sa mise en solution, on obtiendra une courbe sigmoïde, et on concluera sérum normal.

De même si l'on étudie un sérum normal qu'au bout d'un temps très long, on obtiendra une courbe rectiligne et on serait amené à conclure sérum néoplasique.

En fait, les divers sérums pathologiques sont beaucoup mieux caractérisés par l'évolution des courbes dans le temps que par la forme de ces courbes qui est un phénomène variable dans le temps et qui dépend de l'instant de l'expérience.

Voici les premiers résultats que nous pouvons apporter sur ce problème de l'évolution.

1° *Sérums normaux* (c'est-à-dire sujets ne présentant ni cancer ni tuberculose, ni syphilis). L'évolution est très longue ; la courbe

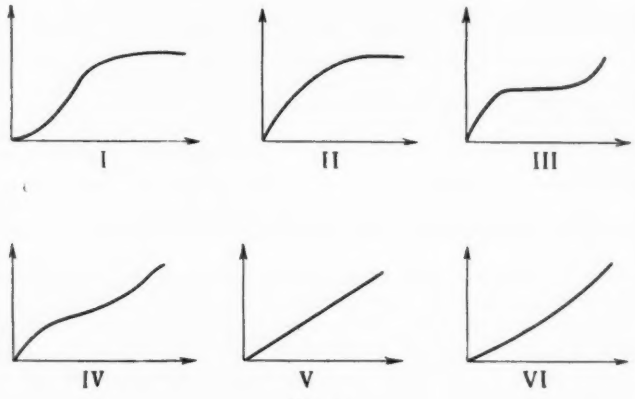


FIG. 5.

garde la forme sigmoïde (I, II ou III) pendant huit à dix jours, parfois pendant des semaines, délai au bout duquel on obtient les formes IV, V, plus rarement VI. Il faut toutefois remarquer qu'il subsiste toujours un pourcentage relativement important (20 p. 100 dans nos dernières expériences) de sujets présentant des courbes qui deviennent rapidement rectilignes, et qui devraient donc être classés parmi les sujets pathologiques. Nous reviendrons sur ce point plus loin.

2° *Sérums pathologiques :* bien que nous n'ayons fait encore qu'un nombre réduit d'expériences, les résultats apparaissent déjà comme extrêmement intéressants.

Les sérums qui évoluent le plus vite sont les sérums néoplasiques : en faisant une détermination polarographique immédiatement après la mise en solution on obtient une courbe sigmoïde ; dans un délai de quelques heures (n'excédant jamais 24 h.), on obtient la forme IV

(rectiligne ondulée) ; enfin au bout de quelques jours (3, 4, parfois 8 à 15 jours) on obtient les formes V ou VI.

Les sérums de tuberculeux et de syphilitiques évoluent à peu près de la même façon, l'évolution paraissant un peu plus rapide pour les tuberculeux que pour les syphilitiques ; la courbe sigmoïde I évolue vers la forme IV dans un délai de trois à quatre jours, donc plus lentement que le sérum néoplasique, mais plus vite que le sérum normal.

Dans nos dernières expériences portant sur une vingtaine de cas, on peut dire que l'on obtient un pourcentage voisin de 100 p. 100 dans le diagnostic du cancer, cet excellent résultat étant malheureusement troublé par le fait que l'on obtient 20 à 25 p. 100 de courbes rectilignes chez les sujets normaux.

Influence de la température

Les résultats peuvent encore être troublés par d'autres causes d'erreur. L'une des plus importantes est le facteur température, déjà envisagé par Wright et Wolf (8) pour le test de Fuchs (fibrinolyse).

Dans notre test, *l'influence de la température est considérable.* A 24° l'évolution même du sérum normal est excessivement rapide, la courbe passant de la forme sigmoïde à la forme rectiligne en vingt-quatre à quarante-huit heures. Il faut faire les mesures à 12 ou 15° si l'on veut obtenir des résultats corrects.

Essai d'interprétation

Ces divers résultats nous permettent de tenter une explication des phénomènes. Nous savons d'abord que le courant polarographique résulte d'un phénomène de surface se produisant sur la goutte de mercure, phénomène modifié par l'introduction dans le voltamètre d'un liquide capillairement actif : colorants, vitamine, fuschine, diamidophénol, etc. Le sérum qui produit ce phénomène doit donc contenir un principe ; le fait que les courbes évoluent dans le temps signifie que ce facteur s'altère avec le temps (parce que mis en présence d'une solution d'eau acidulée), et d'autant plus vite que la température est plus élevée.

Le fait que les sérums néoplasiques, syphilitiques et tuberculeux évoluent plus vite que les sérums normaux provient de ce que le principe chimique inconnu du sang est en moins grande quantité que dans les sérums normaux, sa destruction étant ainsi complétée plus rapidement.

Conclusions

Nous ne jugeons pas nécessaire de discuter plus longuement sur l'interprétation des faits que nous apportons ici. Nous considérons en effet ce travail comme un début susceptible d'orienter dans un sens convenable les recherches futures. Cette orientation doit se faire vers une étude extensive de l'évolution des sérums dans le temps, vers la mesure de constantes de temps susceptible d'acquérir une grande valeur clinique pour le diagnostic de diverses affections. Ceci ne peut être réalisé que par de très nombreuses mesures effectuées dans divers laboratoires. Nous devons toutefois faire remarquer que même les corrections apportées à la méthode par l'étude des facteurs temps et température n'a pas supprimé un inconvénient majeur, dont la raison reste inconnue, auquel se sont heurtées toutes les méthodes proposées jusqu'ici : à savoir l'obtention de 20 p. 100 de réponses anormales chez des sujets considérés comme normaux. Il n'est pas impossible qu'il s'agisse là d'une question de terrain. On sait en particulier que pour tous les tests les malades atteints d'affections vésiculaires ou pancréatiques fournissent de 18 à 30 p. 100 de réponses positives et que les états dits précancéreux figurent pour 20 à 52 p. 100 dans ce lot (9) (Mary Mayer).

L'expérience prouvera peut-être que les sujets suivis pendant un délai assez long sont candidats à une des affections déterminantes de la réponse polarographique anormale.

BIBLIOGRAPHIE

(1) Brdicka (R.). — Recherches polarographiques sur les protéines. *Journal de Chimie physique*, 1938, **35**, 89.
(2) Brdicka (R.). — Serologische Untersuuchungen mit Hilfe der polarographischen Méthode und ihre Bedentung fur dee Krehs diagnostik. *Acta Union Internat. contre le Cancer*, 1938, **3**, 13-30.
(3) Waldechmidt-Leitz und Mayer (K.). — Erfahrungen zur polarographischen Krebsdiagnose. *Ztschr. f. physiol. Chem.*, 1939, **261**, 1-19.
(4) Meyer-Heck. — Polarographische Krebsreakrienen und die Messung der Sulphydrilaktivitat von Seren gegenüber Methylglyoxalase. *Mitteilung Ztsch. f. Krebsforsch.*, 1939, **49**, 560-572.
(5) Albers. — Nachprufung der polarographischen Prager Krehsreaktion. *Biohem. Ztschr.*, 1940, **306**, 236-244.
(6) Reboul (J.) et Dargent (M.). — Remarques sur les méthodes de sérodiagnostic du cancer. A paraître.
(7) Reboul (G.), Reboul (J.) et Bon (F.). — Application des relations de probabilité à la biologie : loi d'action polarométrique des sérums. *C. R. Ac. Sc.*, août 1947.
(8) Wright (W. M.), Wolf (C. G. L.) — The Sérological diagnisis of cancer. *J. Cancer Research*, 1939, **14**, 370-393.
(9) Mayer (Mary). — *J. Nat. Cancer Inst.*, June 1944, **4-6**, 571.

Recherches microscopiques sur les adénomes hypophysaires du rat

PAR

Casimir DUX

Introduction

Les tumeurs hypophysaires des petits animaux de laboratoire furent longtemps considérées comme exceptionnelles. De fait les seuls cas connus jusqu'en 1936 étaient chez le rat les 3 cas de O. Fischer (1926), dont deux étaient considérés comme des cancers à cellules de castration, et chez la souris celui de Slye, Holmes et Wells (1931), qui était un adénome chromophobe.

A cette époque l'attention fut attirée sur ces tumeurs par les recherches faites avec la folliculine (1, 3, 7, 8, 13, 20, 22, 23), qui provoquait l'apparition d'hyperplasie et même de tumeurs de l'hypophyse chez les animaux soumis à des injections prolongées de cette hormone. En même temps des travaux systématiques démontrèrent la fréquence relative de ces tumeurs dans l'hypophyse des vieux animaux. C'est ainsi que Wolfe, Bryan et Wright (1938) les observèrent dans un pourcentage élevé, allant de 29 à 68,2 p. 100 des rats selon la souche des animaux ; Oberling, Sannie, Guérin (P. et M.) (1939) confirmèrent ce fait, car les rats de leur élevage âgés de plus de 20 mois présentaient des tumeurs hypophysaires spontanées dans 25 p. 100 des cas.

L'étude histologique de ces tumeurs n'a été faite que de façon très sommaire par la plupart des auteurs.

Chez la souris une tumeur de l'hypophyse trouvée par Gardner, Strong et Smith (1936) ainsi que trois tumeurs observées par Cramer et Horning (1936) sont dénommées par ces auteurs « adénomes chromophobes hémorragiques ». Burrows (1936) a constaté une seule tumeur de la partie antérieure de l'hypophyse parmi 679 souris traitées longtemps par les œstrogènes. Cette tumeur bien vascularisée mais très peu hémorragique se composait uniquement de cellules chromophobes. Lacassagne et Nyka (1937) trouvèrent dans 7 cas des tumeurs de l'hypophyse chez les souris traitées pendant une longue période par la folliculine. Dans 6 hypophyses ces auteurs constatèrent la présence de nodules solitaires ou multiples, composés de cellules chromophobes.

Chez la 7e souris la tumeur, qui atteignait des dimensions considérables, était composée de cellules d'un aspect spécial : tassées les unes contre les autres, elles montraient de nombreuses figures mitotiques et formaient un tissu homogène, plein, sans une délimitation périphérique nette.

Perry et Lockhead (1939) dans une série de souris traitées par l'œstrone ont trouvé 3 animaux avec des tumeurs de l'hypophyse. Dans le premier cas les types de cellules n'ont pu être définis. La tumeur d'une seconde souris contenant des foyers de dégénérescence kystique était formée de cellules atypiques, considérées comme chromophobes. La troisième tumeur avait la structure d'un papillome et se composait de grandes cellules éosinophiles dégranulées.

Quant aux adénomes hypophysaires du *rat*, leurs descriptions histologiques trouvées dans la littérature sont très disparates, surtout celles qui concernent les tumeurs *spontanées*. Notamment Oberling, Guérin (M.) et Guérin (P.) (1936) distinguèrent dans leur série de tumeurs hypophysaires les types suivants : deux adénomes composés de cellules semblables aux cellules de castration ; deux autres composés de cellules semblables à des cellules de grossesse ; un adénome formé de petites cellules principales ; un autre encore était formé par des cellules chromophobes cylindriques ; un autre était constitué par des cellules spongiocytaires d'un type très spécial. Wolfe, Bryan et Wright (1938) ont donné une description histologique détaillée de 39 adénomes spontanés, chromophobes, trouvés chez de vieux rats, parmi lesquels ils distinguent trois types : des adénomes hémorragiques, des nodules ou foyers adénomateux et chez un rat un grand adénome purement chromophobe.

Parhon et Pitis (1939) signalèrent la trouvaille chez un vieux rat d'une tumeur de l'hypophyse, qui, d'après l'examen histologique, était un adénome basophile à cellules atypiques.

Les adénomes de l'hypophyse *provoqués* chez le rat par un traitement prolongé de substances œstrogènes sont diversement caractérisés par les différents auteurs.

Mc Euen, Selye et Collip (1936) définirent les 5 tumeurs de l'hypophyse trouvées dans leurs expériences comme adénomes caverneux, sans donner de description histologique. Les mêmes auteurs ont décrit en 1939 un cas extrêmement rare d'un adénome pigmentaire du lobe intermédiaire de l'hypophyse du rat, traité avec l'œstrine pendant très longtemps.

Wolfe et Wright (1938) dans une étude détaillée sur les changements de l'hypophyse sous l'action prolongée de l'hormone œstrogène, décrivent 9 tumeurs, parmi lesquelles ils distinguent 3 types différents : des adénomes chromophobes hémorragiques ; des petits foyers d'aspect tumoral ; une hyperplasie adénomateuse diffuse de la glande entière.

Les 6 tumeurs décrites par Weil et Zondek (1938) représentaient une accumulation de cellules chromophobes hyperplasiques uniformes comprimant le reste du lobe.

Recherches personnelles

A) *Matériel et méthodes.* — L'objet du présent travail, c'est la description histologique de 33 adénomes spontanés de l'hypophyse du rat, qui furent collectionnés par Ch. Oberling, M. et P. Guérin au cours des dernières années avant la guerre dans le laboratoire de médecine expérimentale de l'Institut du Cancer à Paris.

Les adénomes, provenant en majeure partie d'animaux tués par l'éther, ont été fixés dans le liquide Helly-Maximow et inclus dans la paraffine. Les coupes de 3-5 μ ont été colorées d'après la méthode de Mallory avec quelques modifications proposées par Cleveland et Wolf (1932). Notamment les noyaux cellulaires ont été colorés avec le glychémalun de Mayer (4') et, après lavage dans l'eau lithinée ou l'eau du robinet (10'), les coupes sont soumises à des colorations successives avec l'érythrosine (0,5 p. 100), l'orange G dilué dans la solution d'acide phosphomolybdique et enfin le bleu d'aniline à 1 p. 100. Quelques préparations ont été colorées par la méthode panoptique de Pappenheim et aussi par la technique « Kresazan » recommandée par Romeis (1940) : c'est une méthode où « l'azan » de Heidenhein est combiné avec une coloration préalable des cellules basophiles (et des fibres élastiques) avec la kresofuchsin ou résorcine-fuchsine.

B) *Caractéristique générale des adénomes hypophysaires.* — Sur les préparations colorées ainsi, on peut facilement reconnaître les adénomes au faible grossissement du microscope et parfois même à l'œil nu, sous l'aspect de formations arrondies, toujours plus claires que le tissu environnant. Les adénomes localisés d'habitude dans les zones latérales du lobe antérieur, troublent profondément la symétrie de l'hypophyse, ce qui facilite beaucoup le diagnostic d'une tumeur. Les adénomes présentent une structure trabéculaire plus ou moins marquée et sont composés d'un seul type cellulaire, en quoi ils contrastent avec l'image multicolore de tissu normal de l'hypophyse. Du fait de leur croissance expansive, les adénomes exercent une pression sur le tissu environnant, où ils provoquent une disposition concentrique des trabécules et une compression des vaisseaux sanguins.

La taille des tumeurs est très variable. Elles oscillent entre les petits nodules tumoraux imperceptibles à l'œil nu et les tumeurs relativement volumineuses, détruisant complètement la structure de l'hypophyse et comprimant le cerveau.

La vascularisation des adénomes hypophysaires est très riche. Les

vaisseaux élargis et hypérémiés donnent parfois l'aspect d'hémangiomes. Ces changements vasculaires sont d'habitude accompagnés par des foyers hémorragiques multiples, de dimensions variables. Dans quelques cas une grande hémorragie a détruit presque complètement la structure de l'adénome et seulement quelques petits fragments de tissu tumoral ont pu être retrouvés dans les amas de sang extravasé. Je n'ai constaté aucun rapport entre la présence de foyers hémorragiques et la taille des tumeurs. D'habitude les adénomes volumineux sont très hémorragiques, mais les petits foyers adénomateux peuvent présenter déjà des signes d'hémorragie ; au contraire j'ai observé quelques adénomes très volumineux non hémorragiques. Le sang extravasé est accompagné régulièrement par des groupes de cellules phagocytaires chargées de pigment. On trouve ces « hémosidérinophages » non seulement au niveau de l'adénome, mais aussi dans le tissu normal de l'hypophyse et surtout dans la fente hypophysaire où les cellules phagocytaires s'accumulent avec une affinité particulière.

C) Cytologie. — 1° *Principe de classification.* — Toutes les tumeurs que j'ai étudiées sont des adénomes « chromophobes », c'est-à-dire que leurs éléments cellulaires ne contenaient pas de granulations spécifiques. Toutefois ces adénomes présentent un polymorphisme considérable, c'est-à-dire que les différentes tumeurs se distinguent nettement entre elles par leur composition cellulaire. La description histologique exige donc une classification des tumeurs selon le type cellulaire qui les compose. Le principe d'une telle classification était aussi à la base d'études histologiques sur les tumeurs de l'hypophyse humaine faites par Roussy et Clunet (cité d'après Roussy, 1925) et Roussy et Oberling (1933), qui ont groupé les adénomes hypophysaires selon leur caractére cytologique, en rapport avec la cytologie de l'hypophyse normale.

2° *Cytologie de l'hypophyse normale.* — Une question préalable se pose pour savoir si les différentes espèces de cellules « chromophobes » constatées dans les adénomes, correspondent aux différences entre les « chromophobes » normaux. Le travail classique de Romeis (1940) sur l'hypophyse de l'homme me paraît particulièrement intéressant à cet égard et quelques conclusions des recherches de Romeis méritent d'être citées ici.

1° Dans la vie embryonnaire, le lobe antérieure de l'hypophyse se compose uniquement de cellules non-différenciées qui vers la fin de la vie fœtale se transforment en différentes espèces de cellules différenciées. Chez l'individu adulte de petits îlots de cellules embryonnaires non différenciées persistent et représentent les matériaux de réserve, ayant pour but de former n'importe quel type de cellules différenciées.

2° Il y a quatre espèces d'éléments mûrs ou différenciés qui peuvent être démontrés avec la méthode « Kresazan ». Ces espèces indépendantes entre elles, qui présentent un cycle sécréteur propre et produisent leur hormone spécifique, sont les suivantes :

a) Les cellules α, contenant des granules acidophiles, se colorant à l'aide de l'azocarmin, correspondent aux anciennes « cellules acidophiles ».

b) Les cellules β contiennent des granules se colorant à l'aide de la crésofuchsine et correspondent, comme les cellules δ décrites ci-dessous, aux anciennes « cellules basophiles ».

c) Les cellules γ, anciennes « chromophobes » ou bien « cellules neutrophiles » sont, contrairement aux cellules souches, des éléments différenciés qui produisent probablement leur propre hormone.

d) Les cellules δ, contiennent des granules qui se colorent par le bleu d'aniline et ne se colorent point par la crésofuchsine. Sur des préparations de l'hypophyse normale du rat, colorées par la méthode « Kresazan », je n'ai pu retrouver les cellules δ, alors que les autres éléments cellulaires, décrits par Romeis, apparaissent chez le rat avec des aspects pareils à ceux qu'on rencontre chez l'homme.

e) Le cinquième type des éléments de la partie antérieure de l'hypophyse de l'homme sont des cellules « qui ne proviennent pas de la cellule non différenciée, comme les cellules α, β, γ et δ mais dérivent des cellules γ. Elles contiennent une quantité restreinte de gros granules se colorant par l'orange G et elles rappellent apparemment les cellules α hypertrophiées (acidophiles) ; toutefois elles en diffèrent par leurs dimensions, leurs granules, leurs formes de dégénérescence.

La description ultérieure des tumeurs exige que nous donnions les caractéristiques plus détaillées des « cellules non différenciées » et des cellules γ. Sur de bonnes préparations de l'hypophyse de rats normaux, j'ai pu nettement distinguer les chromophobes adultes dénommés par Romeis cellules γ, des cellules éosinophiles et des cellules basophiles dégranulées ou bien épuisées. Les cellules γ sont de grandes cellules, bien plus grandes que tous les autres éléments ; elles montrent tous les indices d'une vie normale et d'une activité sécrétoire. Cette sécrétion de la cellule est constituée par de la colloïde, qui apparaît dans son corps sous forme de gouttelettes isolées. Les cellules non différenciées se distinguent des cellules γ par leurs petites dimensions, la quantité restreinte de leur protoplasma et leurs limites intercellulaires indistinctes, souvent même tout à fait invisibles, ce qui donne fréquemment l'aspect d'un syncytium.

3° *Cytologie des tumeurs de l'hypophyse.* — J'ai divisé toutes les tumeurs à ma disposition selon leur caractère cytologique en trois groupes dénommés I, II, III.

Groupe I

J'ai compté dans ce groupe neuf adénomes, composés de cellules semblables aux cellules non différenciés de l'hypophyse normale du rat. Les différences entre les éléments pathologiques et les éléments normaux sont insignifiantes mais assez constantes : notamment les cellules des tumeurs sont un peu plus grandes, munies d'un proto-

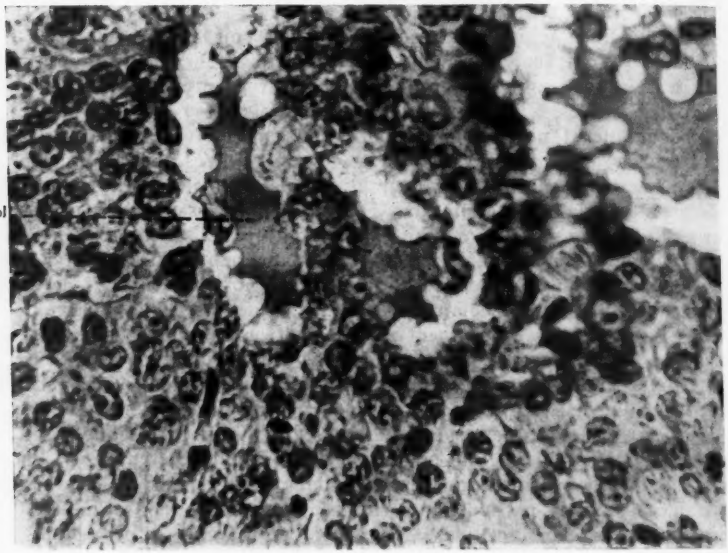


Fig. 1. — Adénome non différencié (groupe I). Dans un tissu à caractère syncytial on voit des kystes avec un contenu colloïde (col.). Gross. environ 900 x.

plasma plus abondant et plus pâle ; elles possèdent de même un noyau plus gros et plus clair que les cellules non différenciées normales. Les limites des cellules tumorales sont pour la plupart indistinctes, ce qui donne au tissu des tumeurs un caractère de syncytium, à noyaux cellulaires disposés les uns près des autres.

Le plus souvent les limites entre le tissu pathologique et le tissu normal environnant ne peuvent pas être nettement définies. Elles sont imprécises par suite d'une ressemblance considérable entre les éléments normaux et ceux de l'adénome et généralement la tumeur passe insensiblement au tissu normal. Dans certains adénomes, outre

la structure du syncytium typique, j'ai observé de petites zones où apparaissent des éléments considérablement hypertrophiés, à contours cellulaires nettement marqués, à gros noyaux clairs, éléments rappelant sous beaucoup de rapports les cellules γ qui composent les adénomes du groupe II.

Les adénomes du type I montrent assez régulièrement de nombreux foyers colloïdes (fig. 1) qui se présentent comme des kystes aux contours irréguliers, à contenu vitreux et homogène. Dans cette substance colloïde apparaissent parfois de petites granulations plus foncées et quelquefois des fragments de noyaux cellulaires. Ces derniers se trouvent généralement dans les parties marginales des formations kystiques en question. D'accord avec Hoser (1940) je les considère comme le résultat d'une liquéfaction et dégénérescence du tissu de la tumeur. Le nombre, les dimensions et la répartition des formations kystiques ne sont pas les mêmes dans les différents cas d'adénomes. Parfois de petits foyers de dégénérescence colloïde sont groupés seulement dans une région de la tumeur, parfois de tels foyers plus ou moins grands sont assez régulièrement disséminés dans toute son étendue. A l'intérieur de certains kystes on rencontre des érythrocytes isolés ou en groupes, accompagnés parfois d'hémosidérinophages, réalisant l'aspect d'une hémorragie typique.

A part la dégénérescence colloïde qui vient d'être décrite, j'ai rencontré des images d'atrophie cellulaire : les cellules, à la suite d'une condensation de leur protoplasma, prennent notamment le caractère de cellules foncées et petites avec un noyau pycnotique.

Un adénome de ce groupe présentait une structure extraordinaire à cause d'une très forte hyperhémie ; les vaisseaux sanguins très nombreux étaient pour la plupart très sinueux et fortement distendus ; le tissu de l'adénome était limité à d'étroites trabécules, composées souvent de deux et même d'une seule couche d'éléments cellulaires rangés en palissade. J. Hoser a observé de semblables aspects histologiques dans des adénomes de l'hypophyse de vieux chevaux et il les a appelés « adenoma teleangiectaticum ». Dans certains capillaires sinueux, élargis, apparaissent des changements thrombosiques typiques sous forme de thromboses pariétales en état d'organisation. Dans le voisinage immédiat des vaisseaux sanguins oblitérés par des thromboses on trouve des foyers nécrotiques du tissu tumoral, qui se présentent sous l'aspect de groupes de cellules à petit noyau pycnotique et à corps cellulaire gonflé et apparemment vide.

Groupe II

Les adénomes classés ici sont les plus fréquents (17 cas). Ils se composent de cellules claires et volumineuses, qui correspondent aux cellules γ de l'hypophyse normale du rat.

La taille des cellules tumorales est variable dans les différentes tumeurs et aussi au niveau d'une même tumeur, c'est ce qui donne aux adénomes du groupe II un aspect polymorphe (fig. 2). D'habitude la taille des cellules tumorales est considérable, parfois énorme. Leur

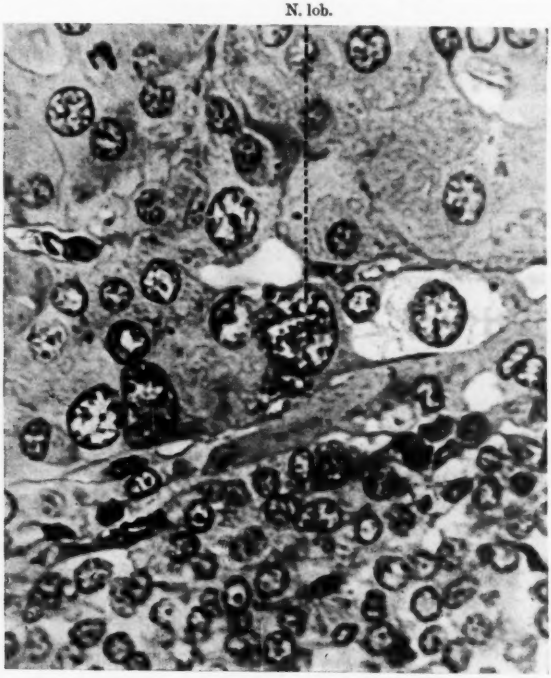


FIG. 2. — Adénome γ (groupe II). On voit le polymorphisme des cellules tumorales et des noyaux (N. lob. = noyau lobé). Au bas de la photographie, tissu normal de l'hypophyse (norm.). Gross. environ 900 x.

diamètre dépasse de beaucoup le diamètre des plus grands éléments du lobe antérieur de l'hypophyse normale.

Les limites intercellulaires sont très distinctes d'autant plus que les éléments voisins contrastent souvent entre eux grâce à l'intensité différente de coloration de leur protoplasma. Celui-ci possède une structure finement granulée et se colore en bleu pâle ou bleu violet pâle passant au gris, selon la technique de coloration utilisée. Le plus souvent la partie marginale du corps cellulaire est plus foncée et plus basophile, que la zone centrale juxtanucléaire, qui est plutôt acido-

phile ce qu'on peut le mieux démontrer en colorant les préparations par la méthode panoptique. Ces deux zones protoplasmiques, différemment colorées, sont séparées par une fente claire, qui correspond à l'appareil de Golgi.

Les noyaux des cellules γ adénomateuses sont gros, pâles, et régulièrement sphériques. La chromatine affecte la forme de grumeaux. Presque chaque noyau est muni d'un gros nucléole acidophile, entouré quelquefois d'une mince couche de fins granules de chromatine, adhérent au nucléole. Les nucléoles acidophiles apparaissent le plus souvent isolément quelquefois par deux, trois ou même en plus grande quantité, mais ils ont alors des dimensions relativement moindres. A part les nucléoles acidophiles, apparaissent dans certains noyaux de gros nucléoles basophiles, sphériques, qui ressemblent parfois à des vésicules, se composant d'une partie extérieure à contour nettement défini sous l'aspect d'une membrane et d'une partie intérieure plus claire, vitreuse et homogène.

Dans certains adénomes du groupe II il existe un polymorphisme important des noyaux cellulaires, polymorphisme causé par leur hypertrophie, lobulation et divisions amitotiques irrégulières (fig. 2).

Un aspect cytologique assez constant et spécifique pour les adénomes du groupe II c'est la vacuolisation du corps cellulaire. Les divers éléments de l'adénome présentent différents degrés de vacuolisation qu'on peut considérer comme les stades plus ou moins avancés du processus de la dégénérescence vacuolaire du protoplasma. On peut en rangeant les cellules en dégénérescence selon leur degré de vacuolisation reconstituer le cours de ce processus (fig. 4). Il commence à la périphérie de la cellule et s'étend jusqu'aux stades les plus avancés sans intéresser la zone de Golgi. Les vacuoles petites et nombreuses donnent au protoplasma un caractère spumeux et clair. Puis les vacuoles, petites d'abord, commencent à s'unir en grandes vacuoles ou même en cavités remplies d'une substance albumineuse se colorant en bleu pâle.

Parallèlement à cette dégénérescence du protoplasma, le noyau cellulaire dégénère aussi. Il s'hypertrophie, pâlit, perd son nucléole acidophile (fragmentation et expulsion dans le protoplasma où on trouve parfois de gros nodules acidophiles) et enfin subit une caryolyse.

A côté des cellules hypertrophiées, vacuolisées et claires on peut trouver aussi de petites cellules foncées, atrophiques à noyau pycnotique. Dans la plupart des adénomes du groupe II c'était la dégénérescence vacuolaire qui prévalait sur l'atrophie cellulaire ; toutefois dans plusieurs tumeurs c'était le contraire.

La dégénérescence colloïde si caractéristique pour les tumeurs du groupe I est très rare et exceptionnelle dans les adénomes du groupe II. Les adénomes du groupe II montrent quelquefois des capacités à produire de la colloïde véritable, c'est-à-dire le produit de la fonction

sécrétoire de la cellule γ. La sécrétion de colloïde se manifeste par des granules vitreux, colorés en bleu foncé, ou plutôt des gouttelettes apparaissant tantôt à l'intérieur des cellules, tantôt hors d'elles, dans les espaces intercellulaires. Ces petites gouttelettes de colloïde excrétées sont disposées d'abord en « chapelet » entre les cellules avoisinantes, puis elles s'unissent en petits lacs arrondis au centre des lobules ou des trabécules du tissu de l'adénome. Cet aspect les distingue très facilement des plages de dégénérescence colloïde rencontrées dans les adénomes du type I.

Dans quatre adénomes de ce groupe II, j'ai trouvé une certaine quantité de cellules acidophiles particulières. Ces cellules par leur taille, le caractère de leur noyau et leur appareil de Golgi étaient identiques aux cellules γ voisines, mais elles contenaient en quantité modérée des granulations colorées en jaune par l'orange G. Wolfe et Wright (1938) ont décrit des cellules semblables et les considèrent comme de grands éosinophiles excessivement hypertrophiés avec une réaction colorante anormale. Ces auteurs affirment que sur la même préparation ils ont pu suivre des formes de transition entre ces grands éléments et les cellules éosinophiles typiques. A la suite de mes observations je suis enclin à considérer ces cellules orangeophiles comme des éléments tout à fait différents et n'ayant aucun rapport avec des cellules normales.

Ces éléments semblent plutôt provenir de cellules γ tumorales avec lesquelles ils sont identiques en dehors des granulations. Il s'agit donc ici de cellules ε pathologiques décrites par Romeis à l'état normal chez l'homme.

Groupe III

Ce groupe comprend sept adénomes composés d'éléments chromophobes très particuliers, qui ne correspondent à aucune espèce cellulaire connue dans l'hypophyse normale. Ces tumeurs montrent une structure assez lâche grâce à ses éléments « lymphocytoïdes » (Oberling, Guérin et Guérin, 1936) à contours distincts et souvent arrondis, qui, sous le rapport purement morphologique, rappellent les plasmocytes du sang (fig. 3). Les cellules tumorales arrondies, à protoplasma homogène et dense sont munies d'un noyau excentrique riche en chromatine avec un gros nucléole acidophile. La taille de ces éléments particuliers est plus grande que celle des cellules tumorales du groupe I mais beaucoup plus petite que celle des cellules γ (groupe II).

Dans certaines cellules adénomateuses on peut voir l'appareil de Golgi en négatif sous la forme d'un chapelet de vacuoles vides et uniformes. L'ensemble de ces vacuoles rappellent un demi-cercle ou bien un arc régulier appuyé contre le noyau excentrique. La zone centrale

de protoplasme délimitée par l'appareil de Golgi et par le noyau est d'habitude plus acidophile (zone de Golgi) que la zone marginale c'est-à-dire la zone protoplasmique en dehors de l'appareil de Golgi, qui est plutôt basophile.

Les différents degrés d'hypertrophie de l'appareil de Golgi peuvent être la cause d'un polymorphisme considérable des adénomes du groupe III. Notamment, les vacuoles de l'appareil de Golgi, ordinai-

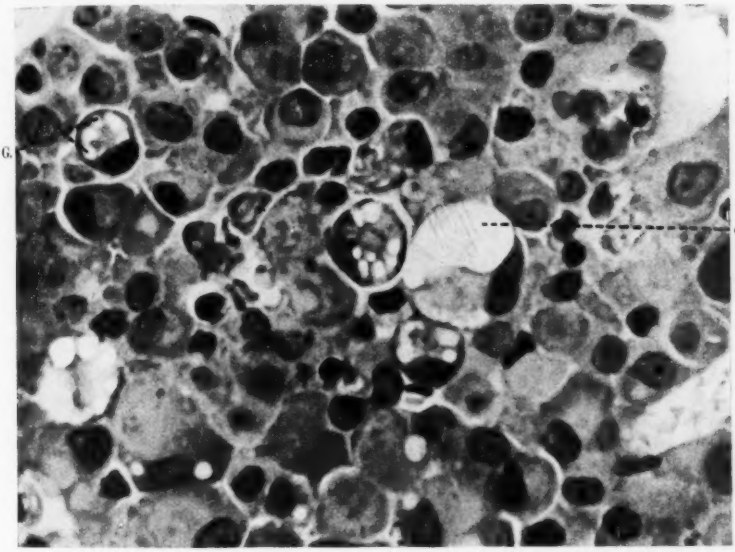


FIG. 3. — Adénome à différenciation lipidique. On voit les cellules plasmocytoïdes et différents stades de l'accumulation des lipides dans les limites de l'appareil de Golgi (ap. G.). Cellule au stade qui précède celui de la cellule en bague à cachet (c. b.). Gross. environ 900 x.

rement très petites, peuvent croître ou bien toutes régulièrement, ce qui conduit à une cellule spumeuse remplie par des vacuoles uniformes et égales, ou bien inégalement une des vacuoles grandissant démesurément remplit la cellule entière et, poussant son noyau vers la périphérie, donne comme résultat un aspect typique de la cellule en « bague à cachet » (Signet-ring cell) (fig. 4).

Il s'agit ici sans doute de changements lipidiques qui commencent au niveau de l'appareil de Golgi ; mais il reste à discuter la nature de ces phénomènes. Est-ce que le processus décrit correspond à la dégénérescence graisseuse des cellules tumorales ou bien à une sécrétion

spécifique de lipoïdes ? La comparaison de différentes tumeurs appartenant au groupe III m'incline plutôt à admettre la dernière hypothèse. Notamment, les tumeurs du groupe III diffèrent entre elles sous le rapport de la quantité de ces éléments spumeux rappelant vivement les cellules spongiocytaires de la corticosurrénale. A côté des tumeurs très pauvres en cellules spumeuses (spongiocytaires) j'ai pu observer des adénomes très riches en ces éléments lipidiques. Dans un cas la tumeur se composait uniquement de cellules spumeuses c'est-à-dire

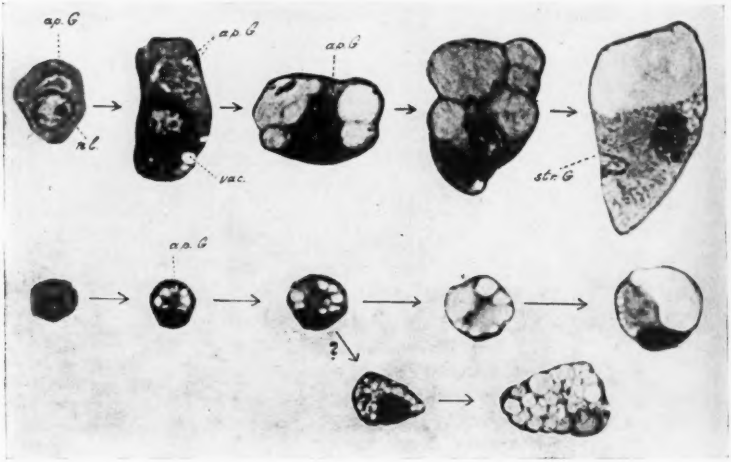


Fig. 4. — Ce photomontage représente le processus de formation des cellules vacuolisées dans les adénomes du groupe II, ainsi que dans ceux du groupe III.
Ap. G. = appareil de Golgi (Négatif) ; vac. = vacuole ; str. G. = zone de Golgi.
Au troisième rang on voit 2 cellules provenant d'une tumeur composée uniquement de cellules spongiocytaires. (Gross. 630 x.).

bourrées de vacuoles vides et caractéristiques parmi lesquelles on trouvait des cellules en « bague à cachet ». Même les cellules en mitoses étaient remplies de vacuoles vides. L'état parfait des noyaux cellulaires n'indique pas une dégénérescence mais plutôt un caractère sécrétoire spécial de ces cellules.

Comme je l'ai mentionné plus haut, on ne trouve pas dans les hypophyses de rats normaux les cellules caractéristiques des tumeurs du groupe III, mais dans quelques hypophyses provenant de rats malades (broncho-pneumonie, diarrhée) j'ai trouvé des petits groupes de cellules spumeuses typiques (fig. 5). Je n'ai aucune idée sur le rôle

physiologique de ces éléments particuliers dont l'intégrité du noyau semble s'opposer à la possibilité d'une dégénérescence adipeuse banale.

FIG. 5. — Cellules spongiocytaires dans l'hypophyse d'un rat apparemment normal, âgé de 16 mois. c. sp. = cellule spongiocytaire ; c. α. = cellule α. Gross. environ 900 x.

FORMES DE TRANSITION ET TUMEURS MULTIPLES

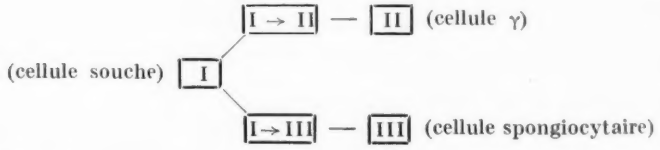
Dans ma description des tumeurs hypophysaires, je les ai divisées en trois groupes selon leurs aspects cytologiques les plus caractéristiques. Mais il faut souligner que dans un même groupe existe des différences entre les diverses tumeurs. Ainsi par exemple, dans le groupe II on constate d'une part des adénomes où prédominent les signes d'hy-

pertrophie et de dégénérescence cellulaire sans trace de fonction sécrétoire, tandis que les cellules d'autres tumeurs présentent des phénomènes sécrétoires et un aspect tout à fait comparable aux cellules γ normales mûres en pleine activité. Les autres adénomes se composent de cellules γ petites et, par rapport à l'état normal de l'hypophyse, elles correspondent aux premiers stades évolutifs d'une cellule γ, c'est-à-dire aux périodes où une cellule souche croît et commence à se différencier vers une cellule typique. De telles tumeurs, composées d'éléments γ jeunes représentent des formes de transition entre le groupe I et le groupe II.

Egalement parmi le groupe III on peut observer des nuances cytologiques entre les tumeurs qui correspondent probablement aux différents stades évolutifs d'une cellule spongiocytaire, qui provient d'une cellule souche, comme on peut le supposer par analogie avec les autres cellules différenciées de l'hypophyse normale. Les étapes évolutives de la cellule spongiocytaire sont représentées sur le photomontage (fig. 4). Pour expliquer les différences cytologiques entre les tumeurs du groupe III on peut s'imaginer que chacune de ces étapes peut constituer une source de prolifération néoplasique. D'une part nous pouvons observer des adénomes composés uniquement de cellules spongiocytaires, d'autre part des adénomes avec de rares cellules lipidiques mais avec prépondérance d'éléments « plasmocytoïdes » et enfin des formes de transition de tumeurs entre les groupes I et III.

Ces formes de transition qui ne contiennent pas du tout d'éléments spongiocytaires, rappellent par certains détails cytologiques les adénomes du groupe I. Mais les petites cellules arrondies et la structure lâche de la tumeur si différente du syncytium des tumeurs du groupe I, indiquent le début d'un processus de différentiation vers le groupe III. Il faut souligner que je n'ai pas trouvé de formes de transition entre les groupes II et III.

En conclusion on peut dire, que les aspects différents des adénomes « chromophobes » de l'hypophyse du rat correspondent aux diverses étapes de différentiation d'une cellule souche (groupe I de tumeur) vers une cellule γ (groupe II) ou bien vers une cellule spongiocytaire (groupe III) de l'hypophyse normale selon le schéma suivant:



Il faut signaler aussi que dans une seule hypophyse peuvent coexister plusieurs adénomes différents. Notamment dans une hypophyse j'ai

constaté trois tumeurs arrondies, assez volumineuses, séparées par le tissu normal. L'adénome le plus volumineux appartenait au groupe I et les deux autres étaient des adénomes γ typiques, mais se distinguaient entre eux par l'état évolutif différent de leurs éléments.

D) Résumé. — Nous avons étudié au point de vue histologique les pièces recueillies à l'Institut du Cancer à Paris, comprenant trente-trois adénomes de l'hypophyse du rat. Selon les aspects cytologiques nous avons classé tous les adénomes en trois groupes :

Groupe I. — Les neuf adénomes de ce groupe se caractérisaient par un tissu composé de petites cellules à corps protoplasmique peu abondant, mal délimité, ce qui donne souvent l'aspect de syncytium. Ces cellules tumorales correspondent aux cellules souches (cellules non différenciées) de l'hypophyse normale. Ces adénomes se caractérisent souvent par une dégénérescence colloïde sous forme kystique. Nous avons donc appelé les tumeurs du groupe I « adénomes non différenciés ».

Groupe II. — Les dix-sept adénomes classés ici se composent de grandes cellules chromophobes, présentant un appareil de Golgi hypertrophié et un gros noyau pâle avec un nucléole volumineux. Ces éléments correspondent aux cellules γ de l'hypophyse normale et présentent parfois les signes d'une fonction sécrétoire ainsi que la possibilité d'une différenciation vers la cellule ε (cellule acidophile particulière). Ces adénomes se caractérisent souvent par une dégénérescence vacuolaire, qui débute en dehors de la zone de Golgi : les tumeurs du groupe II sont dénommées « adénomes γ ».

Groupe III. — Les sept adénomes identifiés sont caractérisés par une structure lâche avec leurs éléments arrondis, à protoplasma dense et noyau excentrique (cellules plasmocytoïdes), qui sont capables de sécréter des substances lipidiques. Il en résulte qu'ils peuvent se transformer en cellules spongiocytaires ou en cellules « en bague à cachet » (Signet-ring cell). Les proportions très différentes entre les éléments plasmocytoïdes et les cellules spongiocytaires sont à la base du polymorphisme des tumeurs de ce groupe. Ces cellules chromophobes spéciales correspondent aux cellules spongiocytaires, qui ne sont qu'exceptionnellement présentes dans l'hypophyse normale du rat. J'ai nommé les tumeurs du groupe III « adénomes à différenciation spongiocytaire ou lipidique ».

Il existe des formes de transition entre les groupes I et II ainsi qu'entre les groupes I et III.

(*Travail de l'Institut du Cancer de Paris et de l'Institut d'Histologie normale et d'Embryologie de Poznan, Pologne*).

BIBLIOGRAPHIE

(1) Burrows (H.). — Pituitary hyperplasia in a male after the administration of œstrin. *Am. J. Canc.*, 1936, **28**, 741-745.
(2) Cleveland (R.). and Wolfe (J. M.). — A differential stain for the anterior lobe of the hypophysis. *Anat. Rec.*, 1932, **51**, 409-413.
(3) Cramer (W.), and Horning (E. S.). — Experimental production by œstrin of pituitary tumours with hypopituitarism and of mammary cancer. *Lancet*, 1938, **1**, 247-249.
(4) Fischer (O.). — Ueber hypophysengeschwulste der weissen Ratten. *Virchows Archiv.*, 1926, **259**, 9-29.
(5) Gardner (W. H.), Strong (L. C.) and Smith (G. M.). — An observation of primary tumours of the pituitary, ovarian and mammary gland in a mouse. *Am. J. Cancer*, 1936, **26**, 541-546.
(6) Hoser (J.). — Alterveranderungen der Hypophyse des Pferdes. *Zeitschr. fur Altersforschung.*, 1941, **3**, 113-125.
(7) Lacassagne et Nyka (W.). — Différence de réaction de l'hypophyse à l'administration prolongée de substances œstrogènes dans diverses lignées sélectionnées de souris. *C. R. Soc. Biol.*, 1937, **126**, 1112-1115.
(8) Euen (Mc.), Selye (C. S. H.) and Collip (J. B.). — Some effects of prolonged administration of œstrin in Rats. *Lancet*, 1936, **1**, 775-776.
(9) Euen (Mc.), Selye (C. S. H.) and Collip (J. B.). — A pigmented adenoma of the intermediate lobe in a rat chronically treated with œstrin. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1939, **40**, 241-244.
(10) Oberling (Ch.), Guérin (M.) et Guérin (P.). — La production expérimentale de tumeurs hypophysaires chez le rat. *C. R. Soc. Biol.*, 1936, **123**, 1152-1154.
(11) Oberling (Ch.), Sannie (Ch.), Guérin (P.) et Guérin (M.). — Sur la relation apparente des tumeurs hypophysaires et du benzopyrène injecté dans le cerveau chez le rat. *C. R. Soc. Biol.*, 1939, **131**, 455-457.
(12) Parhon (C. J.) et Pitis (M.). — Tumeur hypophysaire chez un vieux rat châtré ayant servi aux titrations de la folliculine urinaire et ayant reçu ensuite des injections répétées de folliculine. *Bull. Soc. Roum. Endocrin.*, 1939, **5**, 391-397. (Lu en résumé).
(13) Perry (I. H.) and Lockhead (M. S.). — The experimental production of adenomata of the pituitary. *Am. J. Cancer*, 1939, **35**, 422-423.
(14) Romeis (B.). — Handbuch der Mikroskopischen Anatomie des Menschen. Band VI, Teil III, Hypophyse, Berlin, J. Springer, 1940.
(15) Roussy (G.). — *Le Cancer*, 1925.
(16) Roussy (G.) et Oberling (Ch.). — Contribution à l'étude des tumeurs hypophysaires. *Presse Médicale*, 1933, **92**, 1799-1804.
(17) Weil (A.) and Zondek (B.). — The histopatology of the pituitary of the white rat injected with follicular hormone. *Endocrinology*, 1939, **25**, 114-122.
(18) Wolfe (J. M.), Bryan (W. R.), and Wright (A. W.). — Observations on histologic structure of anterior pituitaries of old females rats. *Proc. Soc. of Exp. Biol. and Med.*, 1938, **38**, 80-82.
(19) Wolfe (J. M.), Bryan (W. R.), and Wright (A. W.). — Histologie observations on the anterior pituitaries of olds rats with particular reference to the spontaneous appearence of pituitary adenomata. *Am. J. Cancer*, 1938, **34**, 352-372.
(20) Wolfe (J. M.) and Wright (A. W.). — Histologic effects induced in the anterior pituitary of the rat by prolonged injection of œstrin with particular refrence to the production of pituitary adenomata. *Endocrinology*, 1938, **23**, 200-210.
(21) Slye (M. H. F.), Holmes and Wells (H. G.). — Intracranial neoplasm in lower animals. *Am. J. Cancer*, 1931, **15**, 1387.
(22) Zondek (B.). — Tumour of the pituitary induced with follicular hormone. *Lancet* 1936, *I*, 776-778.
(23) Zondek (B.). — Hypophyseal tumors induced by estrogenic hormone. *Am. J. Cancer*, 1938, 555-559.

Observations relatives à l'armature chromosomique des cellules néoplasiques chez l'homme

PAR

Dr Virgil ANGHELESCO
(Bucarest)

Les recherches bibliographiques faites nous ont amené à constater que, dans la littérature consacrée à cette question et que nous avons pu avoir à notre disposition, il est accordé une importance relativement faible au problème du type de l'armature chromosomique des cellules dans les néoplasies malignes, et surtout qu'on n'insiste pas suffisamment sur sa signification. C'est pourquoi nous nous sommes proposé de reprendre cette étude et de vérifier quelques-unes des données publiées précédemment. Le présent travail a, d'autre part, déjà fait l'objet en 1947 d'une communication à la Société médicale des Hôpitaux de Bucarest.

Par son but comme par les moyens techniques employés, cette étude n'a qu'un caractère modeste, mais les résultats obtenus nous paraissent intéressants et dignes d'être mentionnés.

Notre étude du type de l'armature chromosomique des cellules néoplasiques chez l'homme a été faite sur un matériel prélevé la plupart des cas, mais non exclusivement, sur des tumeurs malignes de la sphère génitale.

La technique employée a été des plus simples, tout en étant parfaitement adéquate au but poursuivi. On a exécuté dans le tissu néoplasique de grandes sections avec le bistouri, puis la surface de sectionnement a été rasée légèrement avec la lame du bistouri. Le produit recueilli à la suite de cette opération a été étendu en une mince couche sur des lames de verre. Il est essentiel que le frottis soit, encore humide, plongé dans le liquide fixateur composé de trois parties d'alcool absolu et une partie d'acide acétique glacial. Les éléments cellulaires adhèrent immédiatement et solidement à la lame de verre. La fixation demande de trois à cinq jours.

On a eu recours à plusieurs méthodes de coloration. On a utilisé la méthode de coloration au carmin-acide acétique, telle qu'elle est décrite par Geitler dans son ouvrage : *Schnellmethode der Kern-und Chromosomenuntesuchung* (Berlin, 1942). Mais cette méthode étant d'un maniement délicat, nous ne l'avons employée que comme moyen

de contrôle, étant donné sa spécificité tinctoriale pour les chromosomes. Les résultats les plus remarquables ont été obtenus par la méthode de coloration de Giemsa, après fixation préalable dans le mélange susmentionné d'alcool et d'acide acétique. Parfois, après la coloration, nous avons procédé à une légère différentiation en recourant à une solution aqueuse 1-2 p. 100 d'acide acétique.

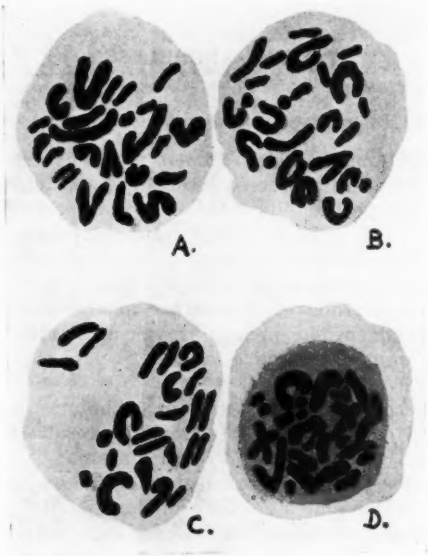


FIG. 1.

L'examen microscopique de la morphologie et du nombre des chromosomes est en général facile, sauf lorsque les réactions tinctoriales du cytoplasme n'affectent pas la clarté des contours des chromosomes. Tous les tissus néoplasiques ont été également étudiés en sections microscopiques en vue d'établir la nature de la tumeur.

Il a été déjà mentionné en passant par quelques chercheurs que la mitose peut quelquefois affecter, dans les cellules néoplasiques, le type de mitose spécifique des maturations des cellules germinales. Mais, à notre avis, on n'a pas suffisamment insisté sur ce point. Des examens auxquels nous avons procédé, il nous semble résulter que ce phénomène revêt un caractère général et non pas accidentel. Les observations microscopiques faites avec soin, nous ont permis de

constater que l'armature du type haploïde (N chromosomes) est commune aux cellules néoplasiques épithéliales malignes (au moins pour les néoplasies malignes de la sphère génitale qui ont été soumises à cet examen). En l'espèce, chez l'homme, nous avons constaté la présence de 24 chromosomes par cellule. Les frottis prélevés sur les cancers épithéliaux du col utérin nous ont fourni les images les plus claires et les plus instructives. Les chromosomes sont bien individualisés

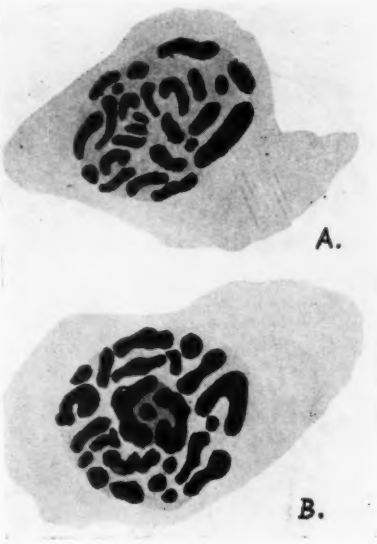


FIG. 2.

leur contour est net, et ils se trouvent répandus dans la masse cytoplasmique avec un manque d'ordre remarquable. Cette disposition désordonnée des chromosomes pourrait être due aux conditions mécaniques de la réalisation des frottis ou peut-être, à l'effet de puissants courants cytoplasmiques comme une matérialisation des conditions métaboliques spéciales de ces cellules (fig. 1 : A, B, C, D).

Dans les autres cellules, la visibilité des chromosomes est rendue dificile par l'agglomération de ceux-ci vers le centre de la cellule (chromosomes agglutinés . Dans ce cas, la zone de cytoplasme autour des éléments chromosomiques prend un aspect dense, vitreux, et est colorée d'une manière intense basophile (fig. 1 : D).

Dans certaines cellules, les chromosomes prennent l'aspect d'une

masse chromatique de forme irrégulière, mais ils sont toujours au nombre de 24 (armature chromosomique de type haploïde. On a pu constater parmi les cellules néoplasiques d'un cancer épithélial du col utérin des cellules de grandes dimensions occupant presque entièrement le champ microscopique. Les chromosomes étaient de dimensions correspondantes à celles de la cellule (fig. 2 : A et B).

En général, les cellules néoplasiques observées avaient 24 chromosomes, mais nous avons pu aussi constater des exceptions à cette règle,

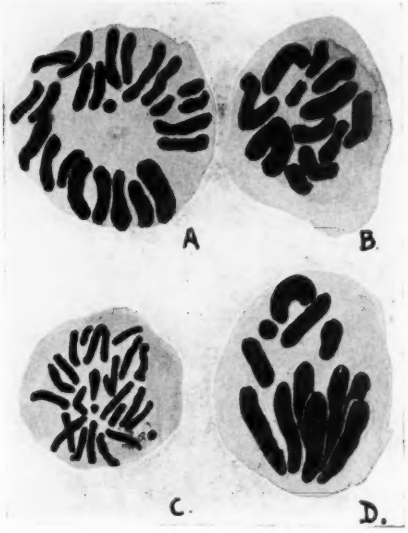


FIG. 3.

par exemple des cellules ayant 12 chromosomes. Mentionnons que dans ces cellules le cytoplasma est l'objet des processus dégénératifs les plus intenses (intumescence trouble, aspect vitreux, quelquefois intense, acidophilie cytoplasmique. Les lésions affectent la masse entière du cytoplasma (fig. 3 : B et C).

Reste à définir le rapport de cause à effet entre les perturbations du métabolisme des cellules néoplasiques, l'intensité des lésions cytoplasmiques et les imperfections morphogénétiques chromosomiques (modification de leur nombre, de leur forme, sinapses anormaux, etc.).

Nous avons constaté la présence extrêmement rare de cellules néoplasiques à 12 chromosomes dans une tumeur sarcomateuse de l'orbite, dans un carcinome de l'estomac et dans un épithélioma

spino-cellulaire de la lèvre inférieure. Dans un seul cas (épithélioma spino-cellulaire de la lèvre inférieure, les chromosomes des cellules néoplasiques étaient fins, filamenteux, mais leur nombre était toujours de 24 (fig. 3 : C). Dans le même cas nous avons relevé une image de la division cellulaire rappelant celle d'une plaque équatoriale (fig. 3 : A).

Les constatations que nous avons faites donnent lieu à de troublantes réflexions. Si nous sommes familiarisés avec le processus de réduction du nombre des chromosomes au cours de l'évolution des cellules germinales (phénomène dit de « maturation »), le même processus nous paraît bizarre dans les cellules somatiques, à partir desquelles on suppose qu'évoluent par « métaplasie » les cellules cancéreuses. A quel moment se produit ce phénomène et sous l'action de quels facteurs déterminants et intimes ? C'est à ces questions qu'il conviendrait de donner une réponse. Nous osons suggérer l'idée que l'origine des cellules néoplasiques à partir des cellules somatiques mériterait d'être soumise à une vérification plus approfondie.

Les moyens d'information bibliographiques que nous avons eus, comme les moyens techniques de travail dont nous avons disposé, nous empêchent pour le moment de poursuivre plus loin nos recherches. Celles-ci nous ont permis, cependant, d'émettre une hypothèse qui mériterait, selon nous, de servir de base à des recherches ultérieures.

(*Travail du Laboratoire de l'Hôpital des Enfants, Galatzi, Roumanie.*)

INFORMATIONS

VIe CONGRÈS DES MÉDECINS ÉLECTRO-RADIOLOGISTES DE LANGUE FRANÇAISE

UNIVERSITÉ DE GENÈVE (RUE DE CANDOLLE)

MARDI 27 JUILLET 1948 :

Le Secrétariat du Congrès sera ouvert dès 10 heures du matin à la Salle des Pas-Perdus de l'Université, 1er étage, rue de Candolle, à Genève. Y retirer le programme définitif et les diverses cartes.

20 h. 30 : Réception d'accueil par les Autorités cantonales et municipales au Palais Eynard, Promenade des Bastions.

MERCREDI 28 :

9 h. 30 : Séance inaugurale du Congrès ; à l'Aula de l'Université de Genève, sous la présidence d'honneur de M. Albert Picot, Conseiller d'Etat, Président du Conseil national suisse.

Le programme comportera notamment :

Commémoration du Cinquantenaire de la Découverte du Radium.

Allocution de Mme Simone Laborde.

Conférence de M. le Dr E. Guyenot : Les mutations et les radiations.

15 h. 30 : **Rapport d'électrologie.**

Evolution de l'électrodiagnostic depuis cent ans, par le Dr René Humbert, Electro-radiologiste des Hôpitaux de Paris.

Discussion et communications ayant trait au rapport.

18 h. : Réception, porto dans une propriété sur les bords du lac.

JEUDI 29 :

9 h. 30 : **Rapport de radiodiagnostic.**

Les ostéopathies atrophiques, par le Dr Léon Babaïantz, Privat-Docent de radiologie à l'Université de Genève.

Discussion et communications ayant trait au rapport.

15 h. : Suite de la discussion et des communications.
18 h. : Croisière sur le lac, dîner, sauterie à bord.

VENDREDI 30 :

9 h. 30 : **Rapport de radiothérapie.**
Les résultats du traitement dans le cancer du sein par la rœntgenthérapie et la curiethérapie, par le Dr Joseph Maisin, Professeur à l'Université de Louvain et Directeur de l'Institut du Cancer.
Exposés complémentaires des Drs Baclesse (Institut du Radium de l'Université de Paris) et Nohrman (Radiumhemmet de Stockholm).

Discussion et communications ayant trait au rapport.

15 h. : Suite de la discussion et des communications.
Soirée libre (sauf renvoi de la croisière en cas de mauvais temps).

SAMEDI 31 :

9 h. 30 : Communications libres.
Des démonstrations faites par petites groupes seront organisées à l'Institut de Physique de l'Université (Recherches biologiques au moyen du microscope électronique) et visite de l'usine de la Société Genevoise des Instrument de Physique (mécanique de précision). S'inscrire chez le Président, Dr René Gilbert, Hôpital cantonal, avant le 1er juillet.
18 h. : Départ pour le Palais des Nations (transport assuré).

19 h. 30 : Banquet de clôture (si possible en plein air sur un coteau voisin de la ville) suivi de sauterie. Pour toutes les manifestations du Congrès, tenue de ville.

Le Gérant : Georges Masson.

MASSON et Cie, Editeurs, Paris. — N° d'ordre : 740. — Dépôt légal : 3e trimestre 1948
Imprimé par l'Imprimerie Alençonnaise, Maison Poulet-Malassis, Alençon (Orne) France
Dépôt légal : 3e trimestre 1948. — N° d'ordre : 881